

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

30.7.2004

REC'D 16 SEP 2004

WIPO

PCT

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日 2 0 0 3 年 8 月 1 日
Date of Application:

出 願 番 号 特 願 2 0 0 3 - 2 8 5 4 2 1
Application Number:
[ST. 10/C]: [J P 2 0 0 3 - 2 8 5 4 2 1]

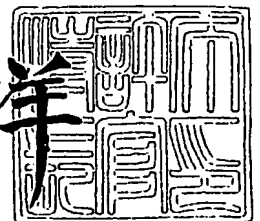
出 願 人 日 本 曹 達 株 式 会 社
Applicant(s):

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2 0 0 4 年 9 月 2 日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

小 川 洋



【書類名】 特許願
【整理番号】 03P00075
【提出日】 平成15年 8月 1日
【あて先】 特許庁長官 殿
【国際特許分類】 C07D211/26
【発明者】
 【住所又は居所】 神奈川県小田原市高田 3 4 5 日本曹達株式会社 小田原研究所
 内
 【氏名】 梅田 信広
【発明者】
 【住所又は居所】 神奈川県小田原市高田 3 4 5 日本曹達株式会社 小田原研究所
 内
 【氏名】 坪倉 史朗
【発明者】
 【住所又は居所】 神奈川県小田原市高田 3 4 5 日本曹達株式会社 小田原研究所
 内
 【氏名】 高田 光正
【発明者】
 【住所又は居所】 神奈川県小田原市高田 3 4 5 日本曹達株式会社 小田原研究所
 内
 【氏名】 望月 信夫
【発明者】
 【住所又は居所】 神奈川県小田原市高田 3 4 5 日本曹達株式会社 小田原研究所
 内
 【氏名】 内田 誠一
【発明者】
 【住所又は居所】 神奈川県小田原市高田 3 4 5 日本曹達株式会社 小田原研究所
 内
 【氏名】 池山 聖一
【特許出願人】
 【識別番号】 000004307
 【氏名又は名称】 日本曹達株式会社
 【代表者】 井上 克信
【代理人】
 【識別番号】 100107984
 【弁理士】
 【氏名又は名称】 廣田 雅紀
【選任した代理人】
 【識別番号】 100102255
 【弁理士】
 【氏名又は名称】 小澤 誠次
【選任した代理人】
 【識別番号】 100118957
 【弁理士】
 【氏名又は名称】 岡 晴子
【選任した代理人】
 【識別番号】 100123168
 【弁理士】
 【氏名又は名称】 大▲高▼ とし子



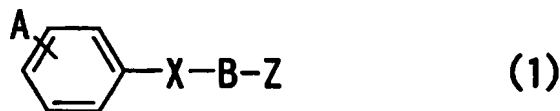
【選任した代理人】
【識別番号】 100120086
【弁理士】
【氏名又は名称】 ▲高▼津 一也
【手数料の表示】
【予納台帳番号】 044347
【納付金額】 21,000円
【提出物件の目録】
【物件名】 特許請求の範囲 1
【物件名】 明細書 1
【物件名】 要約書 1
【包括委任状番号】 9700920

【書類名】 特許請求の範囲

【請求項 1】

式 (1)

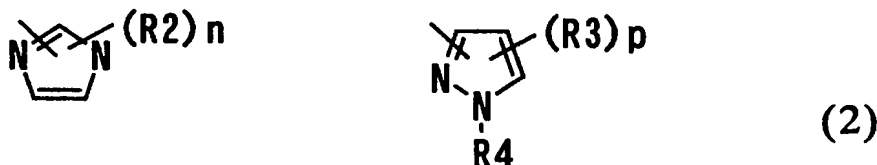
【化 1】



〔式中、Xは酸素原子、式： SO_m （式中、mは0、1又は2の整数を表す。）又は式： N-R1 （式中、R1は、水素原子又は置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基を表す。）を表し、

Aは、下記式 (2)

【化 2】



（式中、R2及びR3は、G1で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基を表し、R4は、水素原子又はG1で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、G1で置換されていてもよい C_{1-6} アルキルカルボニル基又はG1で置換されていてもよいベンゾイル基を表し、nは、0又は1～3の整数、pは、0、1又は2の整数を表す。n又はpが2以上のとき、R2又はR3において、R2又はR3はそれぞれ同一でも相異なってもよい。）で表されるイミダゾリル基又はピラゾリル基を示し、

Bは、下記式 (3)

【化 3】



（式中R5又はR6は、それぞれ独立して、水素原子、シアノ基、水酸基、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{2-6} アルケニルオキシ基、 C_{2-6} アルキニルオキシ基、 C_{1-6} アシルオキシ基、ハロゲン原子により置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル基又は（シアノ基、水酸基、 C_{1-6} アルコキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基、アミノ基、ジメチルアミノ基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基により置換されていてもよい）フェニル基を表し、kは、0又は1～15の整数を表す。kが2以上のとき、R5又はR6は、R5又はR6において、また、R5及びR6の相互間において、それぞれ同一でも相異なってもよい。）で表される基を示し、

Zは、G2で置換されたクロマン-2-イル基、G2で置換された2,3-ジヒドロベンゾフラン-2-イル基、G2で置換されたチオクロマン-2-イル基、G2で置換された2,3-ジヒドロベンゾチオフェン-2-イル基又はG2で置換された1,3-ベンゾキサチオール-2-イル基を表し、

G1は、シアノ基、ホルミル基、水酸基、アミノ基、ジメチルアミノ基又はハロゲン原子を表し、

G2は、式： NHR7 （式中、R7は、水素原子、 C_{1-6} アルキルカルボニル基又は（

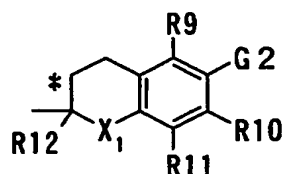
シアノ基、水酸基、C₁₋₆アルコキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基、アミノ基、ジメチルアミノ基、C₁₋₆アルコキシカルボニル基により置換されていてもよい) ベンゾイル基を表す。| 又はOR 8 |式中、R 8は、水素原子、C₁₋₆アルキルカルボニル基、(水素原子、水酸基、C₁₋₆アルコキシ基、ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル基で置換されてもよい) ベンジル基を表す。| を示す。]

で表されるフェニルアゾール誘導体又はその薬学的に許容される塩。

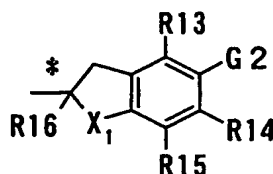
【請求項 2】

Zが、下記式 (A)、(B)、(C)、(D) 又は (E)

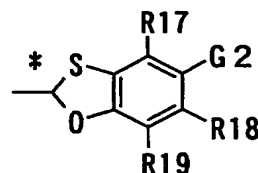
【化 4】



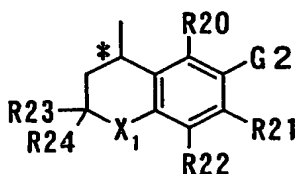
(A)



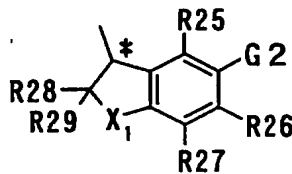
(B)



(C)



(D)



(E)

[式中、*は、不斉炭素原子を表し、X₁ は、酸素原子又は硫黄原子を表し、R 9 ~ R 2 9は、それぞれ独立して、水素原子又はC₁₋₆アルキル基を表す。]

で表される基を示すことを特徴とする請求項 1 記載のフェニルアゾール誘導体。

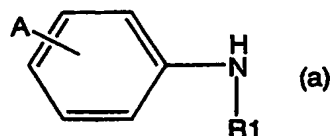
【請求項 3】

Aが、ベンゼン環の 3 位又は 4 位に結合した 1-イミダゾリル又は 1-H-ピラゾール-5-イルを示すことを特徴とする請求項 1 又は 2 記載のフェニルアゾール誘導体。

【請求項 4】

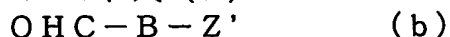
式 (a)

【化 5】



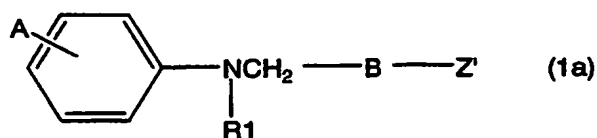
(a)

[式中、A及びR 1は式 (1) におけるA及びR 1とそれぞれ同じものを表す。] で示されるアミンと、式 (b)



[式中、Bは式 (1) におけるBと同じものを表し、Z'は式 (1) におけるZにおいて、G 2がニトロ基のときのZを表す。] で示されるアミンとを、溶媒中で反応させることを特徴とする式 (1 a)

【化 6】

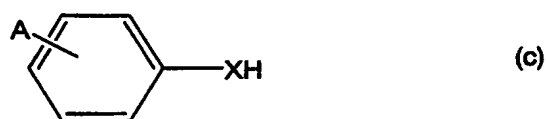


〔式中、A 及び R 1 は式 (a) における A 及び R 1 とそれぞれ同じものを表し、B 及び Z' は式 (b) における B 及び Z' とそれぞれ同じものを表す。〕で表されるフェニルアゾール誘導体の製造法。

【請求項 5】

式 (c)

【化 7】

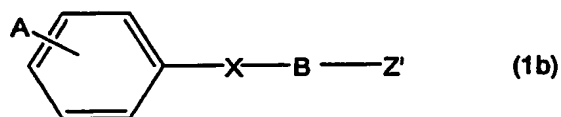


〔式中、A 及び X は式 (1) における A 及び X とそれぞれ同じものを表す。〕で示される化合物と、式 (d)



〔式中、B は式 (1) における B と同じものを表し、Z' は式 (1) における Z において、G 2 がニトロ基のときの Z を表し、D はアルコールから誘導される脱離基でハロゲン原子、メタンスルホネート、トルエンスルホネート、トリフルオルメタンスルホネート等のスルホン酸エステルを表す。〕で示される化合物とを、溶媒中で反応させることを特徴とする式 (1 b)

【化 8】

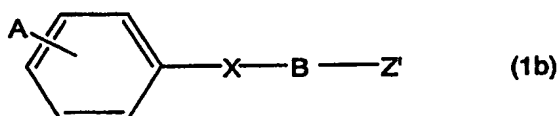


〔式中、A 及び X は式 (c) における A 及び R 1 とそれぞれ同じものを表し、B 及び Z' は式 (d) における B 及び Z' とそれぞれ同じものを表す。〕で表されるフェニルアゾール誘導体の製造法。

【請求項 6】

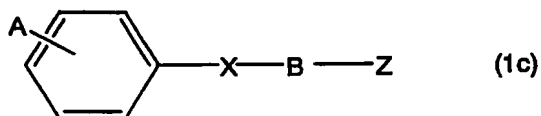
式 (1 b)

【化 9】



〔式中、A、B 及び X は式 (1) における A、B 及び X とそれぞれ同じものを表し、Z' は式 (1) における Z において、G 2 がニトロ基のときの Z を表す。〕で示される化合物を、触媒を用いて水素添加を行うか、又は還元剤を用いて溶媒中で還元させることを特徴とする式 (1 c)

【化 10】

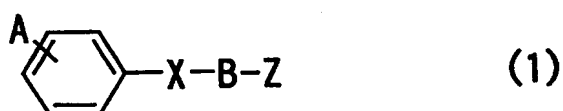


〔式中、A、B及びXは式(1b)におけるA、B及びXとそれぞれ同じものを表す。〕
で表されるフェニルアゾール誘導体の製造法。

【請求項 7】

式(1)

【化 11】

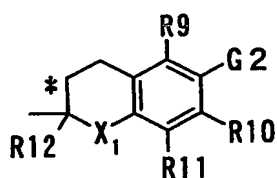


〔式中、A、B、X及びZは、前記と同じものを表す。〕
で表されるフェニルアゾール誘導体又はその薬学的に許容される塩の1種又は2種以上を
有効成分とすることを特徴とする抗酸化薬。

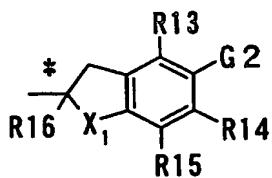
【請求項 8】

式(1)において、Zが、前記式(A)、(B)、(C)、(D)又は(E)

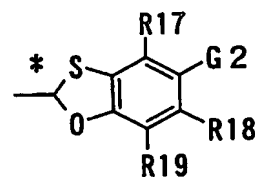
【化 12】



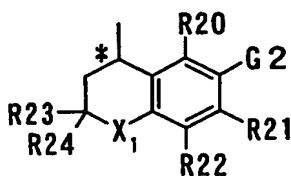
(A)



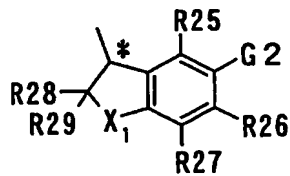
(B)



(C)



(D)



(E)

で表される基を示すことを特徴とする請求項7記載の抗酸化薬。

【書類名】 明細書

【発明の名称】 フェニルアゾール誘導体、製造法及び抗酸化薬

【技術分野】

【0001】

本発明は、新規なフェニルアゾール化合物、その製造法及び該化合物を有効成分とする抗酸化薬に関する。

【背景技術】

【0002】

近年、生体内での過酸化脂質の生成とそれに付随したラジカル反応が、膜障害や細胞障害等を介して、生体に種々の悪影響を及ぼすことが明らかになってきた。それに伴い、抗酸化剤及び過酸化脂質生成抑制剤の医薬への応用が種々試みられており、これを基本骨格として抗酸化剤の研究がなされている。（特許文献1～12、非特許文献1参照）

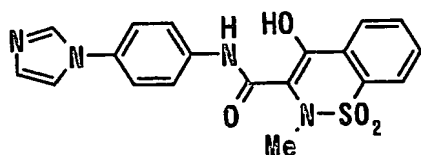
これらに記載された薬剤は、抗酸化作用や組織移行性が不十分であったり、副作用が大きかったりして、実用的に必ずしも満足できるものではない。

【0003】

また、イミダゾリルフェニル誘導体が、コレステロール生合成阻害活性を有することや（特許文献6参照）、下記に示す化合物が関節炎治療剤として報告されている（特許文献7参照）。

【0004】

【化13】



【0005】

さらに、カルボニルアミノフェニルイミダゾール誘導体（特許文献8～10参照）や、フェニルアゾール化合物等が開示されている（特許文献11）。

【特許文献1】 特開昭61-44840号公報

【特許文献2】 特開平1-104033号公報

【特許文献3】 特開平2-121975号公報

【特許文献4】 欧州特許出願公開第345593号明細書

【特許文献5】 欧州特許出願公開第483772号明細書

【特許文献6】 国際公開第95/29163号パンフレット

【特許文献7】 独国特許出願公開第3407505号明細書

【特許文献8】 特開昭55-69567号公報

【特許文献9】 欧州特許出願公開第324377号明細書

【特許文献10】 欧州特許出願公開第458037号明細書

【特許文献11】 国際公開第00/06550号パンフレット

【特許文献12】 国際公開第96/28437号パンフレット

【非特許文献1】 ジャーナル・オブ・アメリカン・オイル・ケミスト・ソサイアティ (J. Amer. Oil Chemists, Soc.)、1974年、第51巻、P. 200-203

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

本発明は、動脈硬化症をはじめ心筋梗塞、脳卒中などの虚血性臓器障害の治療あるいは酸化細胞障害による疾患の治療に有効な抗酸化薬を提供することを課題とする。

【課題を解決するための手段】

【0007】

本発明者らは、上記課題を解決すべく鋭意研究の結果、既存の抗酸化薬の効力が十分でない原因は、薬剤が標的部位に到達しないか標的部位到達前に活性を失活してしまうためであると考え、より臓器移行性のよい特に血液脳関門を通過しやすい抗酸化薬の開発を目的として鋭意研究を重ねた結果、式(1)で示される化合物が所期の目的を達し、かつ、経口投与で優れた *in vivo* 抗酸化作用を持つことを見出し、本発明を完成するに至った。

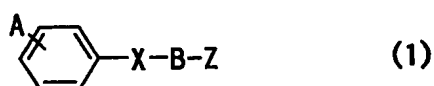
【0008】

すなわち、本発明は、

(a) 式(1)

【0009】

【化14】



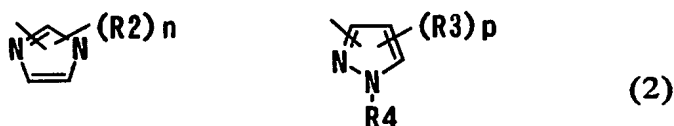
【0010】

[式中、Xは酸素原子、式： SO_m (式中、mは0、1又は2の整数を表す。) 又は式： $\text{N}-\text{R}_1$ (式中、 R_1 は、水素原子又は置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基を表す。) を表し、

Aは、下記式(2)

【0011】

【化15】



【0012】

(式中、 R_2 及び R_3 は、 G_1 で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基を表し、 R_4 は、水素原子又は G_1 で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、 G_1 で置換されていてもよい C_{1-6} アルキルカルボニル基又は G_1 で置換されていてもよいベンゾイル基を表し、nは、0又は1~3の整数、pは、0、1又は2の整数を表す。n又はpが2以上のとき、 R_2 又は R_3 において、 R_2 又は R_3 はそれぞれ同一でも相異なってもよい。) で表されるイミダゾリル基又はピラゾリル基を示し、

Bは、下記式(3)

【0013】

【化16】



【0014】

(式中 R⁵ 又は R⁶ は、それぞれ独立して、水素原子、シアノ基、水酸基、ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシ基、C₂₋₆アルケニル基、C₂₋₆アルキニル基、C₂₋₆アルケニルオキシ基、C₂₋₆アルキニルオキシ基、C₁₋₆アシルオキシ基、ハロゲン原子により置換されていてもよい C₃₋₆シクロアルキル基又は(シアノ基、水酸基、C₁₋₆アルコキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基、アミノ基、ジメチルアミノ基、C₁₋₆アルコキシカルボニル基により置換されていてもよい)フェニル基を表し、k は、0 又は 1~15 の整数を表す。k が 2 以上のとき、R⁵ 又は R⁶ は、R⁵ 又は R⁶ において、また、R⁵ 及び R⁶ の相互間において、それぞれ同一でも相異なってもよい。) で表される基を示し、

Z は、G² で置換されたクロマン-2-イル基、G² で置換された 2, 3-ジヒドロベンゾフラン-2-イル基、G² で置換されたチオクロマン-2-イル基、G² で置換された 2, 3-ジヒドロベンゾチオフェン-2-イル基又は G² で置換された 1, 3-ベンゾキサチオール-2-イル基を表し、

G¹ は、シアノ基、ホルミル基、水酸基、アミノ基、ジメチルアミノ基又はハロゲン原子を表し、

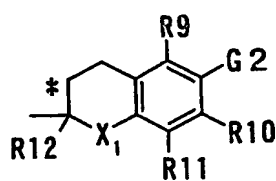
G² は、式: NHR⁷ [式中、R⁷ は、水素原子、C₁₋₆アルキルカルボニル基又は(シアノ基、水酸基、C₁₋₆アルコキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基、アミノ基、ジメチルアミノ基、C₁₋₆アルコキシカルボニル基により置換されていてもよい)ベンゾイル基を表す。] 又は OR⁸ [式中、R⁸ は、水素原子、C₁₋₆アルキルカルボニル基、(水素原子、水酸基、C₁₋₆アルコキシ基、ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル基で置換されていてもよい)ベンジル基を表す。] を示す。]

で表されるフェニルアゾール誘導体又はその薬学的に許容される塩であり、

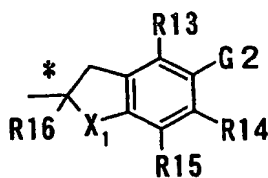
(b) Z が、下記式 (A)、(B)、(C)、(D) 又は (E)

【0015】

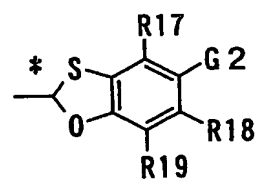
【化17】



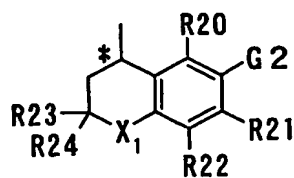
(A)



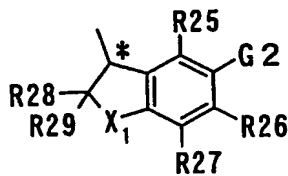
(B)



(C)



(D)



(E)

【0016】

[式中、* は、不斉炭素原子を表し、X₁ は、酸素原子又は硫黄原子を表し、R⁹~R²⁹ は、それぞれ独立して、水素原子又は C₁₋₆アルキル基を表す。]

で表される基を示す (a) 記載のフェニルアゾール誘導体であり、

(c) A が、ベンゼン環の 3 位又は 4 位に結合した 1-イミダゾリル又は 1-H-ピラゾール-5-イルを示す (a) 又は (b) 記載のフェニルアゾール誘導体である。

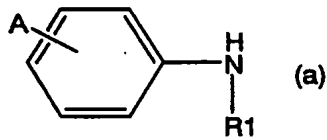
【0017】

また、本発明は、

(d) 式 (a)

【0018】

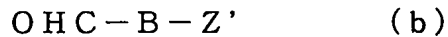
【化18】



【0019】

[式中、A及びR1は式(1)におけるA及びR1とそれぞれ同じものを表す。]で示されるアミンと、式(b)

【0020】

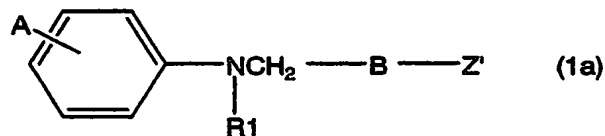


【0021】

[式中、Bは式(1)におけるBと同じものを表し、Z'は式(1)におけるZにおいて、G2がニトロ基のときのZを表す。]で示されるアミンとを、溶媒中で反応させることを特徴とする式(1a)

【0022】

【化19】



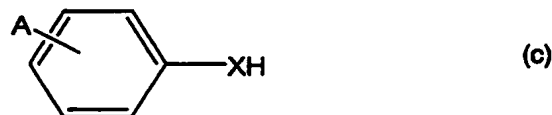
【0023】

[式中、A及びR1は式(a)におけるA及びR1とそれぞれ同じものを表し、B及びZ'は式(b)におけるB及びZ'とそれぞれ同じものを表す。]で表されるフェニルアゾール誘導体の製造法であり、

(e) 式(c)

【0024】

【化20】



【0025】

[式中、A及びXは式(1)におけるA及びXとそれぞれ同じものを表す。]で示される化合物と、式(d)

【0026】

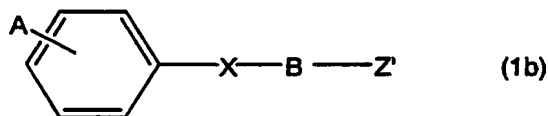


【0027】

[式中、Bは式(1)におけるBと同じものを表し、Z'は式(1)におけるZにおいて、G2がニトロ基のときのZを表し、Dはアルコールから誘導される脱離基でハロゲン原子、メタンスルホネート、トルエンスルホネート、トリフルオルメタンスルホネート等のスルホン酸エステルを表す。]で示される化合物とを、溶媒中で反応させることを特徴とする式(1b)

【0028】

【化 2 1】



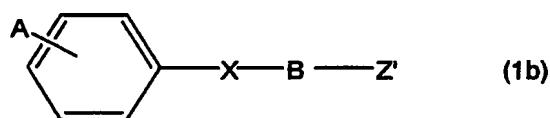
【0029】

[式中、A及びXは式(c)におけるA及びR1とそれぞれ同じものを表し、B及びZ'は式(d)におけるB及びZ'とそれぞれ同じものを表す。]で表されるフェニルアゾール誘導体の製造法であり、

(f) 式(1b)

【0030】

【化 2 2】

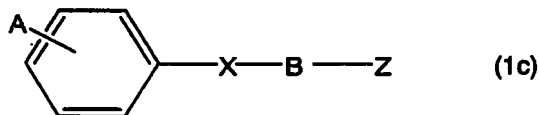


【0031】

[式中、A、B及びXは式(1)におけるA、B及びXとそれぞれ同じものを表し、Z'は式(1)におけるZにおいて、G2がニトロ基のときのZを表す。]で示される化合物を、触媒を用いて水素添加を行うか、又は還元剤を用いて溶媒中で還元させることを特徴とする式(1c)

【0032】

【化 2 3】



【0033】

[式中、A、B及びXは式(1b)におけるA、B及びXとそれぞれ同じものを表す。]で表されるフェニルアゾール誘導体の製造法である。

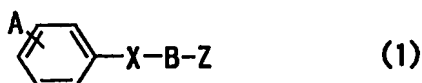
【0034】

また、本発明は、

(g) 式(1)

【0035】

【化 2 4】



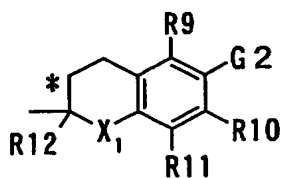
【0036】

[式中、A、B、X及びZは、前記と同じものを表す。]で表されるフェニルアゾール誘導体又はその薬学的に許容される塩の1種又は2種以上を有効成分とすることを特徴とする抗酸化薬であり、

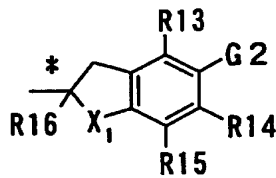
(h) 式(1)において、Zが、前記式(A)、(B)、(C)、(D)又は(E)

【0037】

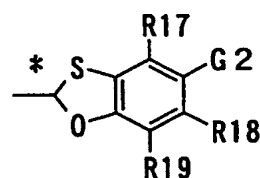
【化 25】



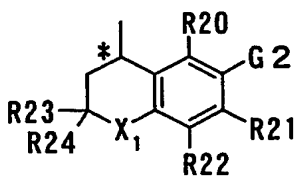
(A)



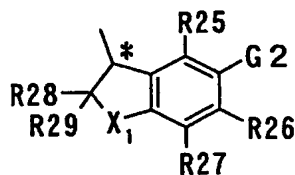
(B)



(C)



(D)



(E)

【0038】

で表される基を示す (d) 記載の抗酸化剤である。

【発明の効果】

【0039】

本発明のフェニルアゾール誘導体は標的部位に到達するまで活性が失活せず、臓器移行性が高く、特に血液脳関門を通過しやすいため、これを用いた抗酸化薬は優れた抗酸化活性を有し、動脈硬化症をはじめ心筋梗塞、脳卒中などの虚血性臓器障害の治療又は酸化的細胞障害による疾患の治療に有効である。

【発明を実施するための最良の形態】

【0040】

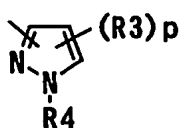
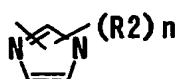
本発明の式 (1) で表されるフェニルアゾール誘導体において、R1としては、水素原子又はメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、s-ブチル、t-ブチル等のC₁₋₆アルキル基を挙げることができるが、水素原子又はメチル基が好ましい。

【0041】

式 (1) 中、Aが示す式 (2)

【0042】

【化 26】



(2)

【0043】

におけるイミダゾリル基又はピラゾリル基の置換基、R2及びR3としては、G1で置換されていてもよいメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、s-ブチル、t-ブチル等のC₁₋₆アルキル基が挙げられる。

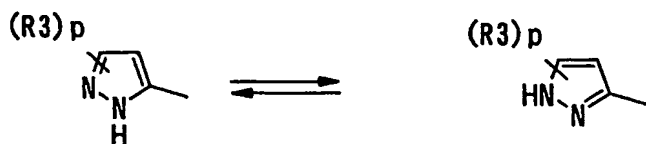
【0044】

R4は、水素原子；G1で置換されていてもよいメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、s-ブチル、t-ブチル等のC₁₋₆アルキル基、G1で置換されていてもよいアセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、ピバロイル等のC₁₋₆アルキルカルボニル基又はG1で置換されていてもよいベンゾイル基を表

す。R₄が表す上記置換基における置換基G₁としては、シアノ基；ホルミル基；水酸基；アミノ基；ジメチルアミノ基；又は塩素、臭素、フッ素、ヨウ素等のハロゲン原子を挙げることができる。また、R₄が水素原子のとき、Aが表すピラゾリル基は下記に示した互変異性構造をとりうる。

【0045】

【化27】



【0046】

かかるAとしては、1-イミダゾリル基、1H-ピラゾール-5-イル基、1H-ピラゾール-4-イル基、1-メチルピラゾール-5-イル基、1-メチルピラゾール-3-イル基、1-ベンジルピラゾール-4-イル基が好ましい。

【0047】

式(1)中、Bが示す式(3)におけるR₅、R₆は、それぞれ独立して、水素原子；シアノ基；水酸基；フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等のハロゲン原子；メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、sec-ブチル、イソブチル、t-ブチル等のC₁₋₆アルキル基；メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、sec-ブトキシ、イソブトキシ、t-ブトキシ等のC₁₋₆アルコキシ基；エテニル、1-プロペニル、2-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、1-メチル-2-プロペニル、2-メチル-2-プロペニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、1-メチル-2-ブテニル、2-メチル-2-ブテニル、1-ヘキセニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、4-ヘキセニル、5-ヘキセニル等のC₂₋₆アルケニル基；エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-メチル-2-プロピニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、3-ペンチニル、4-ペンチニル、1-メチル-2-ブチニル、2-メチル-3-ブチニル、1-ヘキシニル、2-メチル-3-ペンチニル、1, 1-ジメチル-2-ブチニル等のC₂₋₆アルキニル基；アリルオキシ、2-プロペニルオキシ、2-ブテニルオキシ、2-メチル-3-プロペニルオキシ等のC₂₋₆アルケニルオキシ基；2-プロピニルオキシ、2-ブチニルオキシ、1-メチル-2-プロピニルオキシ等のC₂₋₆アルキニルオキシ基；アセトキシ基、プロピオニロキシ基、ブチロキシ基等のC₁₋₆アシルオキシ基；又はフルオロシクロプロピル、ジフルオロシクロプロピル、クロロシクロプロピル、ジクロロシクロプロピル、1-メチル-2, 2-ジクロロシクロプロピル、クロロシクロブチル、ジクロロシクロブチル、クロロシクロペンチル、ジクロロシクロペンチル、クロロシクロヘキシル、ジクロロシクロヘキシル、テトラフルオロシクロブチル等の置換基を有してもよいC₃₋₆シクロアルキル基；又は（シアノ基；水酸基；メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、sec-ブトキシ、イソブトキシ、t-ブトキシ等のC₁₋₆アルコキシ基；フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等のハロゲン原子；ニトロ基；アミノ基；ジメチルアミノ基；アセチル、プロピオニル、ブチリル、パレリル等のC₁₋₆アルコキシカルボニル基；で置換されていてもよい）フェニル基；を表す。

【0048】

なお、kは、0又は1～15の整数を表し、kが2以上のとき、R₅及びR₆はそれぞれ複数存在するが、これら複数のR₅及びR₆は、R₅又はR₆において、また、R₅及びR₆の相互間において、それぞれ同一でも相異なってもよい。

【0049】

これらのBにおいて、R₅及びR₆はそれぞれ独立して水素原子、メチル基又はフェニル基、kは0、1、2、3、4又は5が好ましい。

【0050】

式(1)におけるZとしては以下の環状基が挙げられる。

【0051】

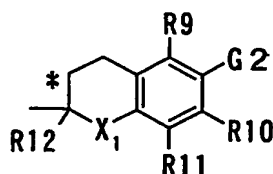
Zは、G2で置換されたクロマン-2-イル基、G2で置換された2,3-ジヒドロベンゾフラン-2-イル基、G2で置換されたチオクロマン-2-イル基、G2で置換された2,3-ジヒドロベンゾチオフェン-2-イル基又はG2で置換された1,3-ベンゾキサチオール-2-イル基を表す。

【0052】

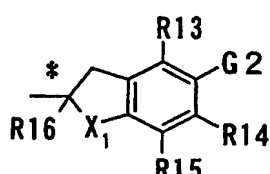
かかるZとしては、次の各構造式で表される基を挙げることができる。

【0053】

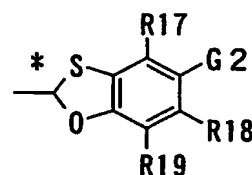
【化28】



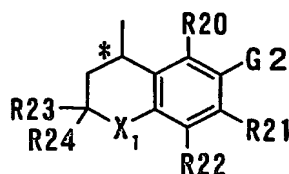
(A)



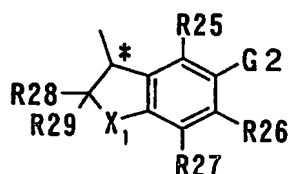
(B)



(C)



(D)



(E)

上記式中、*、X₁は、前記と同じ意味を表す。

【0054】

R₉～R₂₉は、それぞれ独立して、水素原子又はC₁₋₆アルキル基を表す。

【0055】

上記Zが表す環状基における置換基G2は、式：NHR₇ {式中、R₇は、水素原子；アセチル、プロピオニル、ブチリル、バレリル等のC₁₋₆アルキルカルボニル基；又は（シアノ基；水酸基；メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、sec-ブトキシ、イソブトキシ、t-ブトキシ等のC₁₋₆アルコキシ基；フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等のハロゲン原子；ニトロ基；アミノ基；ジメチルアミノ基；アセチル、プロピオニル、ブチル、バレリル等のC₁₋₆アルコキシカルボニル基；で置換されていてもよい）ベンジル基を表す。} 又は式：OR₈ {式中、R₈は、水素原子；アセチル、プロピオニル、ブチリル、バレリル等のC₁₋₆アルキルカルボニル基；（水素原子；水酸基；メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、sec-ブトキシ、イソブトキシ、t-ブトキシ等のC₁₋₆アルコキシ基；フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等のハロゲン原子；メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、sec-ブチル、イソブチル、t-ブチル等のC₁₋₆アルキル基；で置換されていてもよい）ベンジル基を表す。}

【0056】

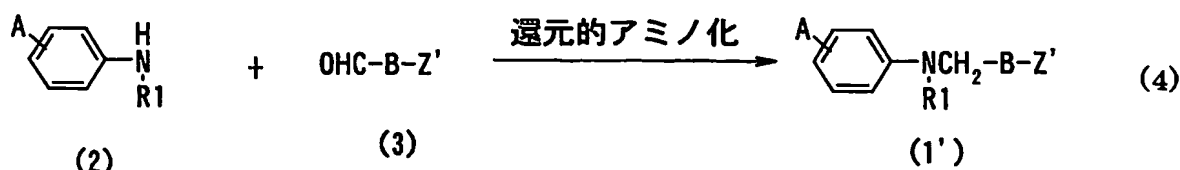
(フェニルアゾール誘導体の製造方法)

製造法1

本発明の式(1)で表されるフェニルアゾール誘導体は、例えば、次の式(4)に示すように製造することができる。

【0057】

【化29】



【0058】

式中、A、B及びR₁は式(1)におけるA、B及びR₁とそれぞれ同じものを表し、Z'は式(1)におけるZにおいて、G₂がニトロ基のときのZを表す。

【0059】

即ち、式(b)で示されるアルデヒドと式(a)で示されるアミンとを出発原料として、常法による還元的アミノ化反応により、本発明の式(1)で表されるフェニルアゾール誘導体のアミン誘導体(1a)を得るものである。

【0060】

かかる還元的アミノ化反応は、適当な酸触媒の存在下、還元剤を添加することにより行うことができる。この場合、酸触媒としては、例えば、酢酸、p-トルエンスルホン酸などの有機酸類、硫酸、塩酸等の無機酸類を挙げることができる。還元剤としては、例えば、NaBH₄、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド等を挙げることができる。

【0061】

反応溶媒としては、反応に不活性な溶媒であれば、特に限定はしないが、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン(以下THFと略記する)、1,4-ジオキサン等のエーテル類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド(以下DMFと略記する)、ジメチルスルホキシド(以下DMSOと略記する)、ピリジン等を挙げることができる。

【0062】

反応は、-15℃～溶媒の沸点程度、好ましくは室温で行うことができる。

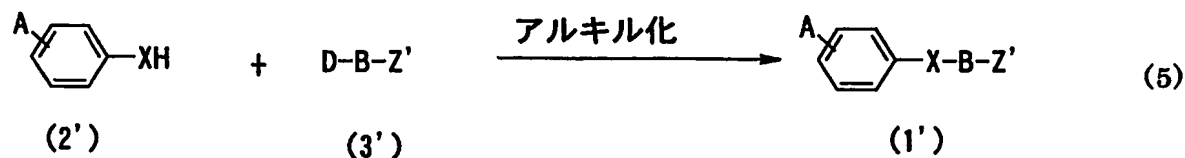
【0063】

製造法2

本発明の式(1)で表されるフェニルアゾール誘導体は、例えば、次の式(5)に示すように製造することができる。

【0064】

【化30】



【0065】

式中、A、B及びXは式(1)におけるA、B及びXとそれぞれ同じものを表し、Z'は式(1)におけるZにおいて、G₂がニトロ基のときのZを表し、Dはアルコールから誘導される脱離基で塩素、臭素等のハロゲン、メタンスルホネート、トルエンスルホネート、トリフルオルメタンスルホネート等のスルホン酸エステルを表す。

【0066】

即ち、式(c)で表される化合物を式(d)で表される化合物を用いてアルキル化を行

い、本発明の式（１）で表されるフェニルアゾール誘導体である化合物（１ｂ）に変換するものである。

【 0 0 6 7 】

かかる反応は、ジエチルエーテル、THF、1, 4-ジオキサン等のエーテル類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジクロロメタン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、アセトニトリル、DMF、DMSOの不活性溶媒中、トリエチルアミン、ピリジン、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデセ-7-エン（以下DBUと略記する）等のアミン類、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム等の無機塩基類等の塩基存在下-15℃～溶媒の沸点程度、好ましくは0℃から80℃で行うことができる。

【 0 0 6 8 】

式(2)で表される4-(イミダゾール-1-イル)チオフェノールは、文献記載の既知の方法(例えば独国特許出願公開第2267101号明細書)などによって製造することができる。

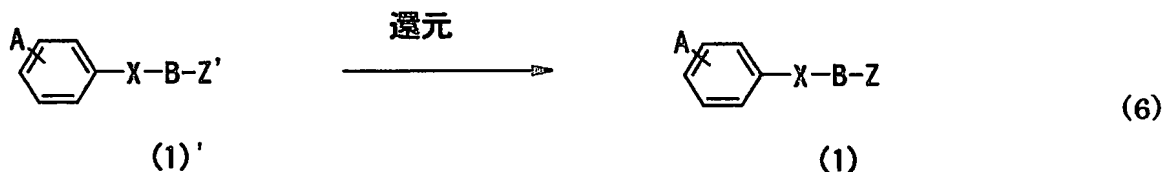
【 0 0 6 9 】

製造法 3

本発明の式（１）で表されるフェニルアゾール誘導体は、例えば、次の式（６）に示すように製造することができる。

【 0 0 7 0 】

【化3 1】



【0 0 7 1】

式中、A、B、X及びZは式(1)におけるA、B、X及びZとそれぞれ同じものを表し、Z'は式(1)におけるZにおいて、G2がニトロ基のときのZを表す。

【 0 0 7 2 】

この還元反応は式（e）で表されるニトロ化合物を、触媒を用いて水素添加を行うか、あるいは還元剤を用いて還元することにより、本発明の式（1）で表されるフェニルアゾール誘導体のアニリン化合物（1c）を得るものである。

【0073】

かかる水素添加の触媒としては、パラジウム炭素、二酸化白金、ラネーニッケル等を挙げることができる。

【 0 0 7 4 】

反応溶媒としては、メタノール、エタノール等のアルコール類、ジエチルエーテル、THF、1,4-ジオキサン等のエーテル類、ベンゼン、トルエン、キシレン、シクロヘキサン等の炭化水素類、DMF等のアミド類、ギ酸、酢酸等の有機酸類、酢酸エチル等のエステル類等及びこれらの混合溶媒を用いることができる。

【0075】

かかる還元剤を用いる場合は、メタノール、エタノール等のアルコール中、塩酸と塩化第一スズを用いるか、アセトン、メチルエチルケトン等と水の混合溶媒中、酢酸と鉄を用いて還元を行うことができる。

【0076】

反応は、0℃～溶媒の沸点程度で行うことができる。

【0077】

本発明において、反応終了後は、通常の後処理を行うことにより目的物を得ることがで

きる。

【0078】

本発明のフェニルアゾール誘導体の構造は、IR、NMR及びMS等から決定した。

【0079】

なお、本発明の式(1)で表されるフェニルアゾール誘導体には、いくつかの光学活性体及び互変異性体が存在し得る。これらは、すべて本発明の範囲に含まれるものである。

【0080】

式(1)で表されるフェニルアゾール誘導体の薬学的に許容される塩としては、塩酸、硫酸、硝酸、燐酸等の無機酸の塩や、酢酸、プロピオン酸、乳酸、コハク酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、サリチル酸、ニコチン酸、ヘプタグルコン酸等の有機酸の塩を挙げることができる。これらは、通常の合成化学的手法により容易に製造することができる。

【0081】

(抗酸化薬)

本発明のフェニルアゾール誘導体は、抗酸化作用を有することから、低比重リポ蛋白(Low density lipoprotein、以下LDLと略記する)の酸化変性を防ぐことによって動脈硬化病変の発生、進展を阻止することができ、動脈硬化の治療剤となりうるとともに、酸化作用に基づく各種疾病、例えば、老化痴呆性疾患、心臓病、癌、糖尿病、消化器疾患、熱傷、眼疾患、腎疾患等の治療剤としても有用である。さらに、脳卒中や心筋梗塞等の虚血性臓器疾患では、虚血部位の血液再灌流時に種々の活性酸素が発生し、脂質過酸化反応による細胞膜破壊等により組織障害が増悪される。抗酸化作用を有する本発明のフェニルアゾール誘導体は、種々の活性酸素や過酸化脂質を除去することにより、虚血病変部の組織障害を防ぐことができ、虚血臓器障害の治療薬となり得る。

【0082】

本発明の抗酸化薬は、上記抗酸化作用を有する本発明のフェニルアゾール誘導体を有効成分とするものであれば、特に限定されるものではなく、上記疾病の医薬として投与する場合は、式(1)で表されるフェニルアゾール誘導体又はその薬学的に許容される塩の純粋な形又は類似の有用性を有する薬剤の投与様式として許容されている任意の様式で行うことができる。例えば、経口、経鼻、非経口、局所、経皮又は経直腸的に、固体、半固体、凍結乾燥粉末又は液体の剤形、例えば、錠剤、坐薬、丸薬、軟質及び硬質カプセル、散薬、液剤、懸濁剤、エアゾル剤等として、正確な投与量を処方でき、かつ、簡便に投与することができる適当な剤形として行うことができる。

【0083】

また、本発明の抗酸化剤には、慣用の医薬用担体又は賦形剤及び単独の又は1種の活性成分として、式(I)で表される化合物を含有させるが、さらに他の薬剤、製剤用成分、担体、アジュバント等を包含させることもできる。

【0084】

本発明の抗酸化薬における医薬として許容される組成物は、式(1)の化合物若しくはその薬学的に許容される塩の1種又は2種以上を、1~99重量%、及び適当な医薬用賦形剤99~1重量%を、意図された投与様式に応じて所定量含有する。かかる組成物は、好ましくは、式(1)の化合物若しくはその薬学的に許容される塩の1種又は2種以上を、5~75重量%含有し、残部は適当な医薬的賦形剤とするのが好ましい。

【0085】

好ましい投与経路は経口であり、処置される疾病の程度に応じて調整される簡便な1日投与量基準が用いられる。このような経口投与用の組成物は、式(1)の化合物若しくはその薬学的に許容される塩の1種又は2種以上、及び任意の通常用いられる賦形剤、例えば、医薬用のマニトール、乳糖、デンプン、ゼラチン化デンプン、ステアリン酸マグネシウム、サッカリンナトリウム、タルク、セルロースエーテル誘導体、グルコース、ゼラチン、スクロース、クエン酸塩、没食子酸プロピル等を加えて形成される。

【0086】

かかる組成物は、液剤、懸濁剤、錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤、持続放出製剤、坐剤

等の形態で使用される。

【0087】

また、このような組成物には、更に、例えば、乳糖、スクロース、リン酸二カルシウム等の希釈剤、例えば、クロスカルメロースナトリウム又はその誘導体等の崩壊剤、例えば、ステアリン酸マグネシウム等の滑沢剤、例えば、デンプン、アラビアゴム、ポリビニルピロリドン、ゼラチン、セルロースエーテル誘導体等の結合剤等含有させることができる。

【0088】

坐剤の場合には、体内で徐々に溶解する担体、例えば、ポリオキシエチレングリコール又はポリエチレングリコール（以下PEGと略記する）、例えば、PEG1000（96%）若しくはPEG4000（4%）に、式（1）の化合物又は薬学的に許容される塩0.5～50重量%を分散して製剤化するのが好ましい。

【0089】

医薬として投与できる液体組成物は、式（1）の化合物若しくはその薬学的に許容される塩の1種又は2種以上を0.5～50重量%、及び任意の医薬アジュバントを、水、食塩水、デキストロース水溶液、グリセロール、エタノール等の担体中に、溶解、分散させる等の処理を行い、溶液又は懸濁液の形態とすることによって製造することができる。

【0090】

本発明の抗酸化薬の医薬組成物には、所望により、少量の補助物質、例えば、湿潤剤、乳化剤、pH緩衝剤、抗酸化剤等、例えば、クエン酸、ソルピタンモノラウレート、トリエタノールアミンオレエート、ブチル化ヒドロキシトルエン等を添加することもできる。

【0091】

このような製剤は、通常の方法、例えば、レミントン・ファルマシューティカル・サイエンス（Remington's Pharmaceutical Sciences），第18版，マック・パブリッシング・カンパニー、イーストン、ペンシルバニア（Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania），1990年刊等に教示される記載に従って製造することができる。

【0092】

式（1）で表される化合物若しくはその薬学的に許容される塩の1種又は2種以上は、個人及び処置される疾病によって特徴づけられる病的状態に依存して変動する治療有効量で投与される。通常、治療有効1日用量は、体重1kgあたり、式（1）の化合物0.14mg～14.3mg/日であり、好ましくは、体重1kgあたり0.7mg～10mg/日、より好ましくは、体重1kgあたり1.4mg～7.2mg/日である。

【0093】

例えば、体重70kgのヒトに投与する場合、式（1）の化合物又はその薬学的に許容される塩の用量範囲は、1日10mg～1.0g、好ましくは、1日50mg～700mg、より好ましくは、1日100mg～500mgである。

【0094】

次に、実施例により、本発明をさらに具体的に説明する。

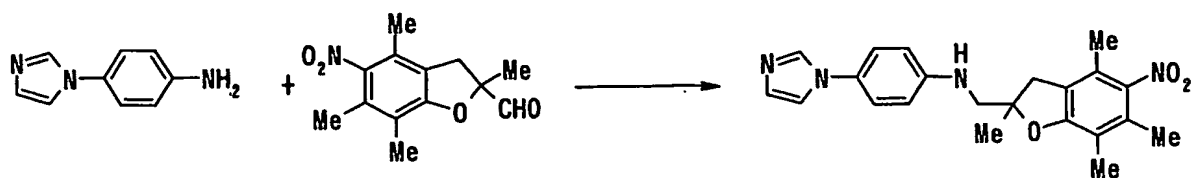
【実施例1】

【0095】

工程1：4-（±）-（5-ニトロ-2,4,6,7-テトラメチルジヒドロベンゾフラン-2-イルメチル）アミノフェニル-1-イミダゾールの製造

【0096】

【化32】



【0097】

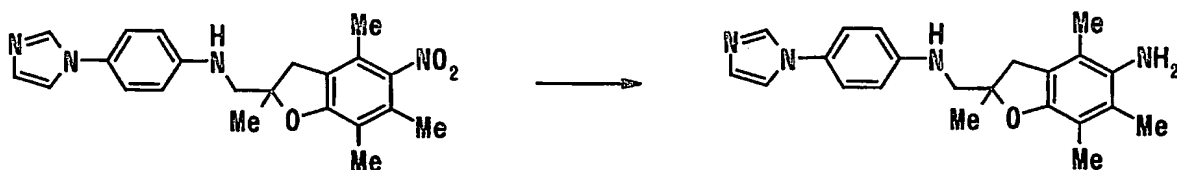
1-(4-アミノフェニル)イミダゾール 1.7 g と 2, 4, 6, 7-テトラメチル-5-ニトロジヒドロベンゾフラン-2-アルデヒド 1.09 g を塩化メチレン 53 ml に溶解し、酢酸 0.8 ml を添加し、室温で 10 分攪拌した。得られた反応液にナトリウムトリアセトキシボロハイドライド 2.91 g を添加し、室温で一夜攪拌した。反応終了後、反応液を水にあげ、水酸化ナトリウム水溶液で中和した後、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、溶媒を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝100：3）で精製し目的物 1.2 g を得た。

【0098】

工程 2：4-(±)-(5-アミノ-2, 4, 6, 7-テトラメチルジヒドロベンゾフラン-2-イルメチル)アミノフェニル-1-イミダゾールの製造

【0099】

【化33】



【0100】

4-(±)-(5-ニトロ-2, 4, 6, 7-テトラメチルジヒドロベンゾフラン-2-イルメチル)アミノフェニルイミダゾール 0.93 g と 20% 水酸化パラジウム炭素 0.5 g に酢酸 10 ml を加え、水素圧 10 K g / c m²、50℃ で一晩攪拌した。反応液をセライトろ過し、ろ液を減圧濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝20：1）で精製し目的物 0.57 g を得た。（屈折率 $n_D^{20.4}$ 1.5693）

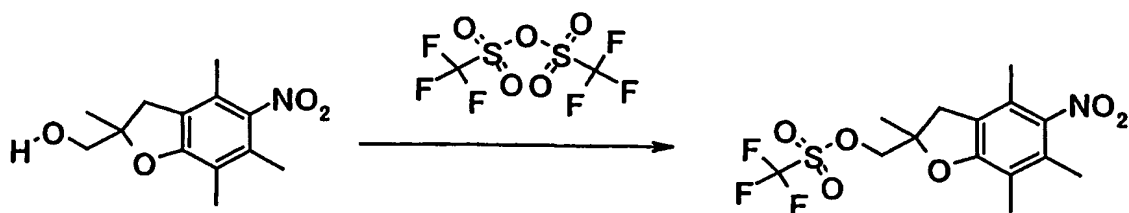
【実施例 2】

【0101】

工程 1：2, 4, 6, 7-テトラメチル-5-ニトロジヒドロベンゾフラン-2-トリフルオロメタンスルホネートの製造

【0102】

【化34】



【0103】

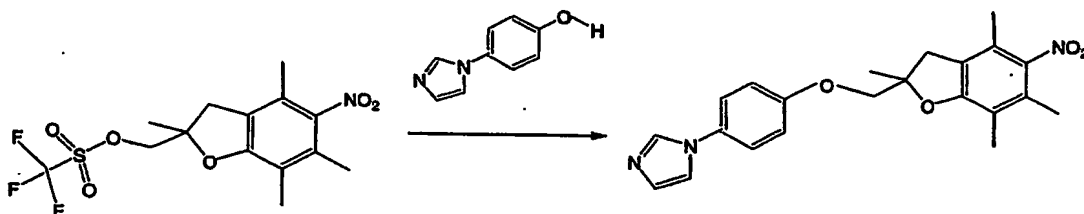
トリフルオロメタンスルホン酸無水物 6.7 g をジクロロメタン 50 ml に溶解し、0℃に冷却した。溶液中に、ジクロロメタン 50 ml に溶解した 2-ヒドロキシメチル-2,4,6,7-テトラメチルジヒドロベンゾフラン 5.0 g とトリエチルアミン 2.4 g を 30 分で滴下した。滴下後、0℃で 1 時間攪拌後、室温に昇温しさらに 1.5 時間攪拌した。反応後、水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後に溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝100：1）で生成し、目的物を 7.3 g 得た。

【0104】

工程 2：4-(±)-(5-ニトロ-2,4,6,7-テトラメチルジヒドロベンゾフラン-2-イルメトキシ)-フェニル-1-イミダゾールの製造

【0105】

【化 35】



【0106】

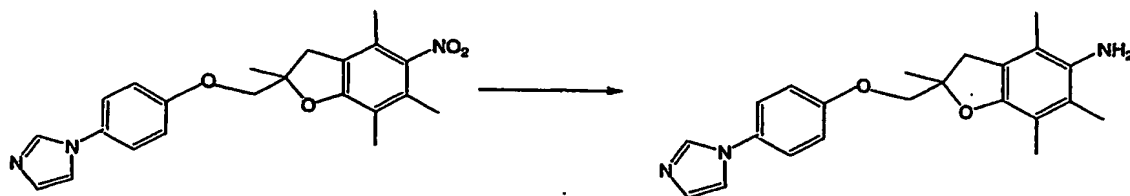
4-イミダゾール-1-イルフェノール 0.25 g をジメチルホルムアミド 5 ml に溶解し、攪拌下、60%水素化ナトリウム 0.06 g を添加した。室温で 1 時間攪拌した後、DMF 5 ml に溶解した 2,4,6,7-テトラメチル-5-ニトロジヒドロベンゾフラン-2-トリフルオロメタンスルホネート 0.5 g を添加し、室温で 1 時間攪拌した。反応後、水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後に溶媒を減圧留去した。残渣を 4 日間放置後、水 10 ml を加え、析出した結晶を濾過し、加熱乾燥することで、目的物を 0.3 g 得た。

【0107】

工程 3：4-(±)-(5-アミノ-2,4,6,7-テトラメチルジヒドロベンゾフラン-2-イルメトキシ)-フェニル-1-イミダゾールの製造

【0108】

【化 36】



【0109】

4-(±)-(5-ニトロ-2,4,6,7-テトラメチルジヒドロベンゾフラン-2-イルメトキシ)-フェニル-1-イミダゾール 0.3 g にエタノール 10 ml を加え、塩化第一スズ・2水和物 0.5 g と濃塩酸 3 ml を添加し、2 時間加熱還流した。反応液を水にあけ 1N 水酸化ナトリウム溶液で中和し、クロロホルム抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後に減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝50：1）で生成し、目的物を 0.2 g 得た。（融点 129-131℃）

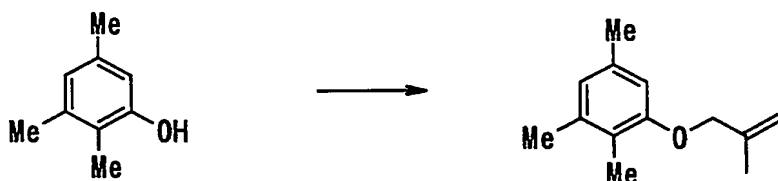
【0110】

参考例 1

2、3、5-トリメチルフェニル-2-メチル-2-プロペニルエーテルの製造

【0111】

【化37】



【0112】

2、3、5-トリメチルフェノール 91.1 g、3-クロロ-2-メチルプロペン 65.3 g、炭酸カリウム 99 g を DMF 700 ml に加え、80℃で3時間攪拌した。冷却後、反応液を氷-水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ベンゼン：ヘキサン＝1：1）で精製し、目的物を102 g 得た。

【0113】

参考例 2

2-(2-メチル-2-プロペニル)-3、5、6-トリメチルフェノールの製造

【0114】

【化38】



【0115】

2、3、5-トリメチルフェニル-2-メチル-2-プロペニルエーテル 26.6 g をジエチルアニリン 131 ml に溶解し、アルゴン雰囲気下 200℃で2時間攪拌した。冷却後、6N-塩酸中に注ぎエーテル抽出した。希塩酸、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ベンゼン：ヘキサン＝1：1）で精製し、目的物を21.4 g 得た。

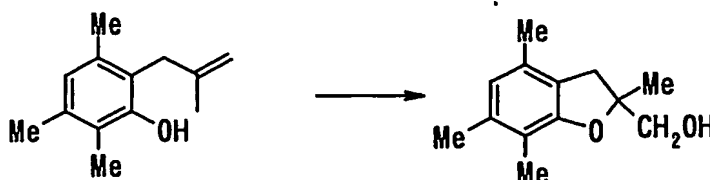
【0116】

参考例 3

2-ヒドロキシメチル-2、4、6、7-テトラメチルジヒドロベンゾフランの製造

【0117】

【化39】



【0118】

2-(2-メチル-2-プロペニル)-3,5,6-トリメチルフェノール 31.86 g を塩化メチレン 600 ml に溶解し、0℃を維持しながら徐々にメタクロロ過安息香酸 47.5 g を投入した。0℃で2時間攪拌した後、炭酸水素ナトリウム水溶液中に注ぎ込んだ。有機層をクロロホルム抽出し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム）で精製し、目的物を 17 g 得た。

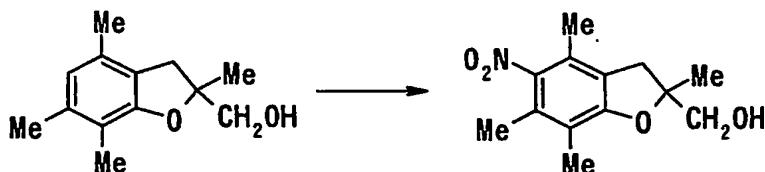
【0119】

参考例 4

2-ヒドロキシメチル-2,4,6,7-テトラメチル-5-ニトロジヒドロベンゾフランの製造

【0120】

【化40】



【0121】

2-ヒドロキシメチル-2,4,6,7-テトラメチルジヒドロベンゾフラン 2.3 g を無水酢酸 30 ml に溶解し、0℃を維持しながら硝酸 1.9 ml を滴下した。0℃で1時間攪拌した後、氷-水中に注ぎ、室温で1時間攪拌した。反応液をエーテル抽出し、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム）で精製し、目的物を 1.34 g 得た。

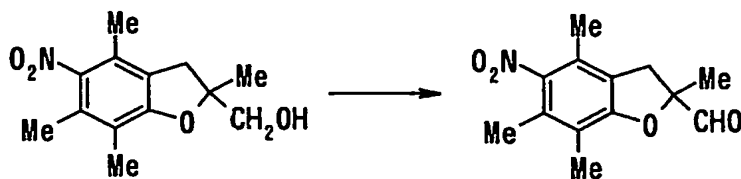
【0122】

参考例 5

2,4,6,7-テトラメチル-5-ニトロジヒドロベンゾフラン-2-アルデヒドの製造

【0123】

【化41】



【0124】

アルゴン雰囲気下、シュウ酸ジクロリド 0.57 ml を塩化メチレン 12 ml に溶解し、-78℃まで冷却した。この溶液中に塩化メチレン 2 ml に溶解した DMSO 1.1 ml を -65℃以下で滴下し、そのまま 10 分攪拌した。さらに、塩化メチレン 4 ml に溶解した 2-ヒドロキシメチル-2,4,6,7-テトラメチル-5-ニトロジヒドロベンゾフラン 1.34 g を滴下し、-78℃で3時間攪拌した。反応終了後、トリエチルアミン 4.2 ml を滴下し、室温まで昇温し、1N-塩酸を加えた。有機層をクロロホルム抽出し、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム）で精製し、目的物を 0.86 g 得た。

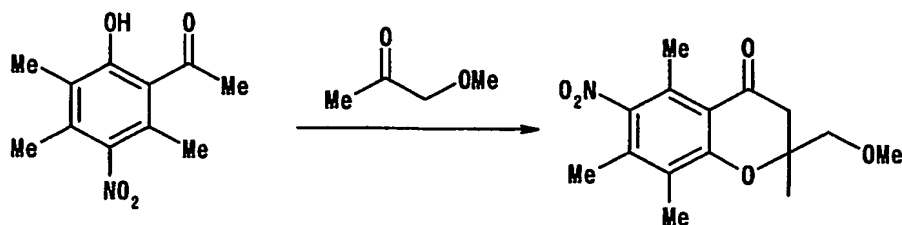
【0125】

参考例 6

6-ニトロ-2-メトキシメチル-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-4-オンの製造

【0126】

【化42】



【0127】

5-ニトロ-2-ヒドロキシ-3, 4, 6-トリメチルアセトフェノン 66.5 g とメトキシアセトン 78.8 g をトルエン 500 ml に溶解した反応液に、室温でピロリジン 6.4 g を加え、室温で 24 時間攪拌し、さらに 3 時間加熱還流した。反応液を減圧留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝7：1 から 3：1）に付し、目的物 29.2 g を得た。

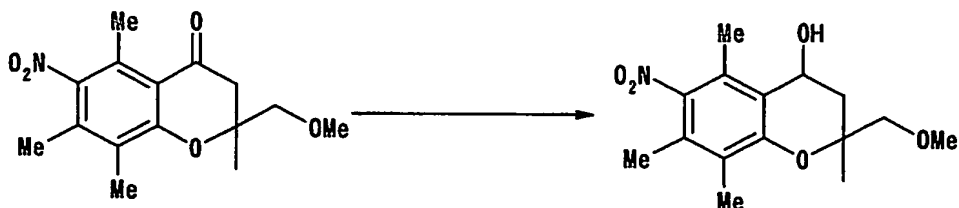
【0128】

参考例 7

6-ニトロ-4-ヒドロキシ-2-メトキシメチル-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマンの製造

【0129】

【化43】



【0130】

6-ニトロ-2-メトキシメチル-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-4-オン 10 g に、メタノール 100 ml を加え、0℃で NaBH₄ 1.3 g を添加し、0℃で 1 時間攪拌した。反応液を水にあげ、酢酸エチル抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、硫酸マグネシウムを濾別後、減圧濃縮し、目的化合物 10.1 g を得た。

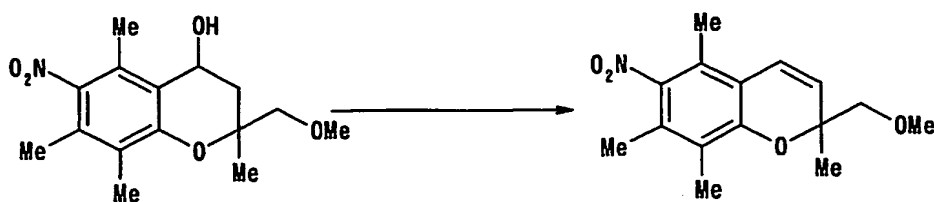
【0131】

参考例 8

6-ニトロ-2-メトキシメチル-2, 5, 7, 8-テトラメチル(2H)クロメンの製造

【0132】

【化 4 4】



【0133】

6-ニトロ-4-ヒドロキシ-2-メトキシメチル-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン 10.1 g にベンゼン 200 ml を加え、p-トルエンスルホン酸を 1.0 g 添加し、ディーンスタークを用いて 2 時間加熱還流を行った。反応液を水にあげ、酢酸エチル抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、さらに飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。硫酸マグネシウムを濾別後、減圧濃縮し、オイル状の目的化合物 9.4 g を得た。

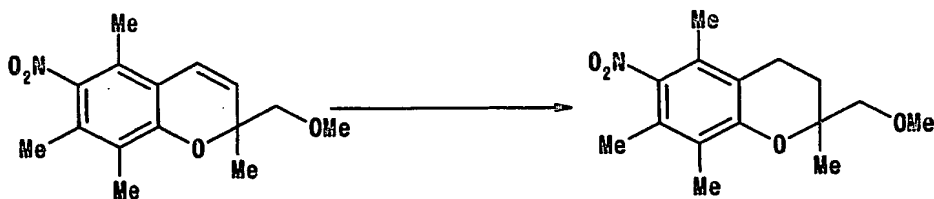
【0134】

参考例 9

6-ニトロ-2-メトキシメチル-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマンの製造

【0135】

【化 4 5】



【0136】

6-ニトロ-2-メトキシメチル-2, 5, 7, 8-テトラメチル(2H)クロメン 9.4 g をエタノール 100 ml に溶解し、10%パラジウム炭素触媒 1.0 g を加え、次に水素を封入し、室温で常圧下、24 時間接触水素付加反応を行った。反応終了後、反応液を濾過し、減圧濃縮し、オイル状の目的化合物 9.5 g を得た。

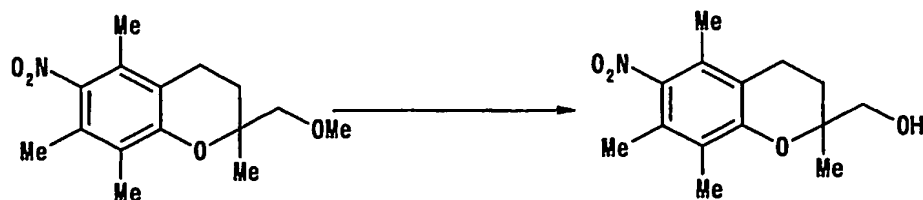
【0137】

参考例 10

6-ニトロ-2-ヒドロキシメチル-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマンの製造

【0138】

【化 4 6】



【0139】

6-ニトロ-2-メトキシメチル-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン 9.5 g を塩化メチレン 80 ml に溶解し、0℃で窒素気流下、1M三臭化ホウ素塩化メチレン溶液

31. 4 ml を加え、0℃で3時間攪拌した。反応終了後、反応液を水にあげ、クロロホルムで抽出した。有機層は飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。硫酸マグネシウムを濾別後、減圧濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝2：1）に付し、目的物 4.5 g を得た。

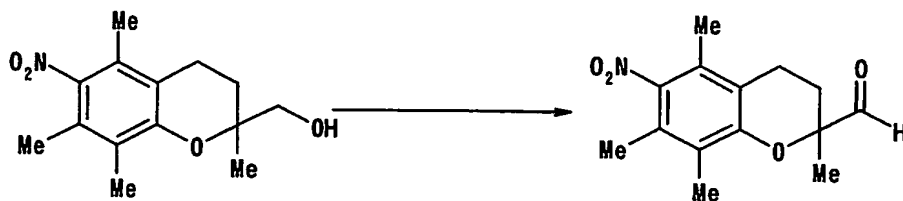
【0140】

参考例 11

6-ニトロ-2-ホルミル-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマンの製造

【0141】

【化47】



【0142】

-60℃で窒素気流下、オキサリルクロリド 1.6 ml を塩化メチレン 40 ml に溶解し、-60℃でジメチルスルホキシド 3.1 ml を滴下した後、5分間攪拌した。次に6-ニトロ-2-ヒドロキシメチル-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン 3.9 g を塩化メチレン 10 ml に溶解した液を、-60℃で窒素気流下滴下した後、-60℃で30分間攪拌した。次にトリエチルアミン 12 ml を-60℃で添加し、徐々に室温に上げ、反応を終了させる。反応終了後、反応液を水にあげ、クロロホルムで抽出した。有機層は飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。硫酸マグネシウムを濾別後、減圧濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝2：1）に付し、目的物 3.4 g の結晶を得た。

【0143】

本発明の式(1)で表されるフェニルアゾール誘導体の例を第1表～第15表に示す。表中の物理恒数に & NMR と記載された化合物については、表の最後に NMR データーを示した。なお、表中の略号、記号は下記の基を表す。

【0144】

Me：メチル、Et：エチル、Bu：ブチル、Ph：フェニル

a1：1-イミダゾリル、

a2：1H-ピラゾール-5-イル、

a3：1H-ピラゾール-4-イル、

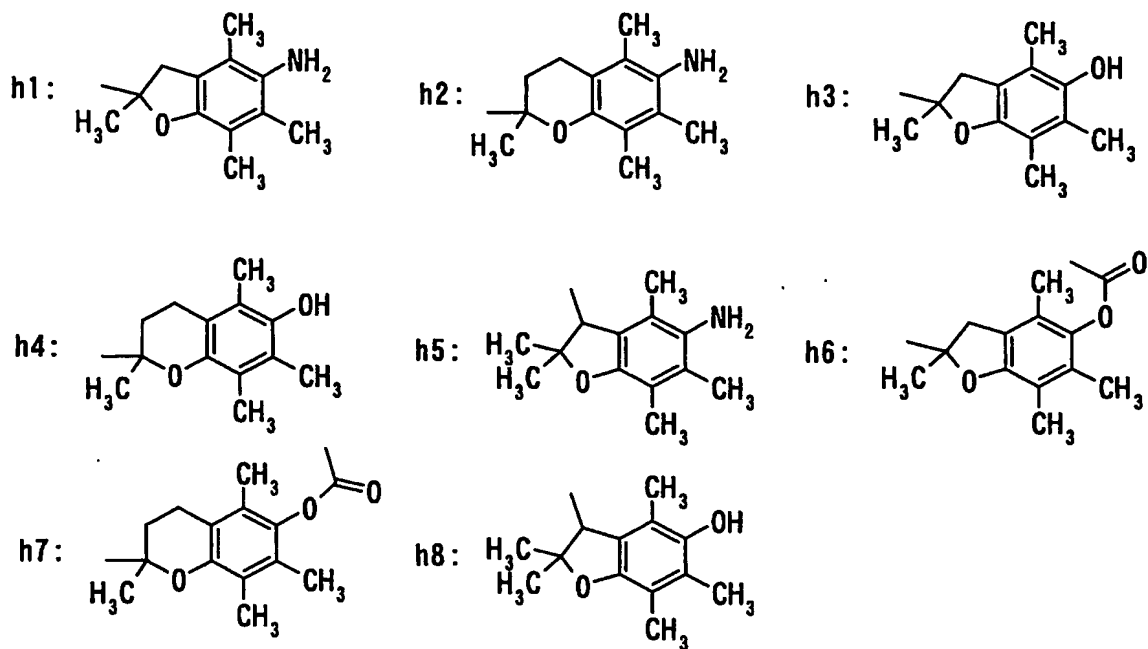
a4：1-メチルピラゾール-5-イル、

a5：1-メチルピラゾール-3-イル、

a6：1-ベンジルピラゾール-4-イル、

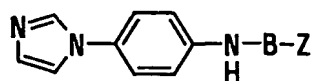
【0145】

【化 4 8】



【0146】

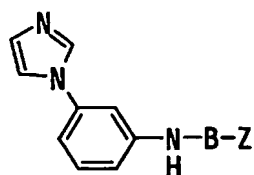
【表1】



化合物番号	B	Z	物理恒数 [] 融点℃ n_D 屈折率
1-1	CH ₂	h1	[50-52] amorphous&NMR [158-160] $n_D^{20.7} 1.5472$ [90-93]
1-2	CH ₂	h2	
1-3	CH ₂	h3	
1-4	CH ₂	h4	
1-5	CH ₂	h5	
1-6	CH ₂	h6	
1-7	CH ₂	h7	
1-8	CH ₂	h8	
1-9	CH ₂ CH ₂	h1	viscousoil &NMR
1-10	CH ₂ CH ₂	h2	
1-11	CH ₂ CH ₂	h3	
1-12	CH ₂ CH ₂	h4	
1-13	CH ₂ CH ₂	h5	
1-14	CH ₂ CH ₂	h6	
1-15	CH ₂ CH ₂	h7	
1-16	CH ₂ CH ₂	h8	
1-17	CH ₂ CH ₂ CH ₂	h1	
1-18	CH ₂ CH ₂ CH ₂	h2	
1-19	CH ₂ CH ₂ CH ₂	h3	
1-20	CH ₂ CH ₂ CH ₂	h4	
1-21	CH ₂ CH ₂ CH ₂	h5	
1-22	CH ₂ CH ₂ CH ₂	h6	
1-23	CH ₂ CH ₂ CH ₂	h7	
1-24	CH ₂ CH ₂ CH ₂	h8	
1-25	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	h1	$n_D^{21.4} 1.5379$
1-26	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	h2	
1-27	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	h3	
1-28	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	h4	
1-29	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	h5	
1-30	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	h6	
1-31	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	h7	
1-32	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	h8	

【0147】

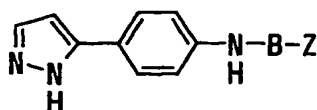
【表 2】



化合物番号	B	Z	物理恒数 [] 融点℃ n_D 屈折率
2-1	CH ₂	h1	[211-216]
2-2	CH ₂	h2	
2-3	CH ₂	h3	[175-178]
2-4	CH ₂	h4	
2-5	CH ₂	h5	
2-6	CH ₂	h6	$n_D^{20.5} 1.5529$
2-7	CH ₂	h7	
2-8	CH ₂	h8	
2-9	CH ₂ CH ₂	h1	
2-10	CH ₂ CH ₂	h2	
2-11	CH ₂ CH ₂	h3	
2-12	CH ₂ CH ₂	h4	
2-13	CH ₂ CH ₂	h5	
2-14	CH ₂ CH ₂	h6	
2-15	CH ₂ CH ₂	h7	
2-16	CH ₂ CH ₂	h8	
2-17	CH ₂ CH ₂ CH ₂	h1	
2-18	CH ₂ CH ₂ CH ₂	h2	
2-19	CH ₂ CH ₂ CH ₂	h3	
2-20	CH ₂ CH ₂ CH ₂	h4	
2-21	CH ₂ CH ₂ CH ₂	h5	
2-22	CH ₂ CH ₂ CH ₂	h6	
2-23	CH ₂ CH ₂ CH ₂	h7	
2-24	CH ₂ CH ₂ CH ₂	h8	
2-25	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	h1	
2-26	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	h2	
2-27	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	h3	
2-28	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	h4	
2-29	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	h5	
2-30	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	h6	
2-31	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	h7	
2-32	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	h8	

【0148】

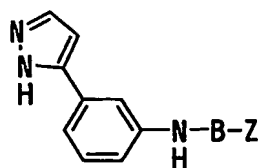
【表 3】



化合物番号	B	Z	物理恒数 [] 融点℃ n_D 屈折率
3-1	CH ₂	h1	[103-108] [80-82] amorphous&NMR
3-2	CH ₂	h2	
3-3	CH ₂	h3	
3-4	CH ₂	h4	
3-5	CH ₂	h5	
3-6	CH ₂	h6	
3-7	CH ₂	h7	
3-8	CH ₂	h8	
3-9	CH ₂ CH ₂	h1	
3-10	CH ₂ CH ₂	h2	
3-11	CH ₂ CH ₂	h3	
3-12	CH ₂ CH ₂	h4	
3-13	CH ₂ CH ₂	h5	
3-14	CH ₂ CH ₂	h6	
3-15	CH ₂ CH ₂	h7	
3-16	CH ₂ CH ₂	h8	
3-17	CH ₂ CH ₂ CH ₂	h1	
3-18	CH ₂ CH ₂ CH ₂	h2	
3-19	CH ₂ CH ₂ CH ₂	h3	
3-20	CH ₂ CH ₂ CH ₂	h4	
3-21	CH ₂ CH ₂ CH ₂	h5	
3-22	CH ₂ CH ₂ CH ₂	h6	
3-23	CH ₂ CH ₂ CH ₂	h7	
3-24	CH ₂ CH ₂ CH ₂	h8	
3-25	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	h1	
3-26	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	h2	
3-27	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	h3	
3-28	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	h4	
3-29	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	h5	
3-30	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	h6	
3-31	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	h7	
3-32	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	h8	

【0149】

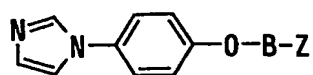
【表 4】



化合物番号	B	Z	物理恒数 [] 融点℃ n _D 屈折率
4-1	CH ₂	h1	
4-2	CH ₂	h2	
4-3	CH ₂	h3	
4-4	CH ₂	h4	
4-5	CH ₂	h5	
4-6	CH ₂	h6	
4-7	CH ₂	h7	
4-8	CH ₂	h8	
4-9	CH ₂ CH ₂	h1	
4-10	CH ₂ CH ₂	h2	
4-11	CH ₂ CH ₂	h3	
4-12	CH ₂ CH ₂	h4	
4-13	CH ₂ CH ₂	h5	
4-14	CH ₂ CH ₂	h6	
4-15	CH ₂ CH ₂	h7	
4-16	CH ₂ CH ₂	h8	
4-17	CH ₂ CH ₂ CH ₂	h1	
4-18	CH ₂ CH ₂ CH ₂	h2	
4-19	CH ₂ CH ₂ CH ₂	h3	
4-20	CH ₂ CH ₂ CH ₂	h4	
4-21	CH ₂ CH ₂ CH ₂	h5	
4-22	CH ₂ CH ₂ CH ₂	h6	
4-23	CH ₂ CH ₂ CH ₂	h7	
4-24	CH ₂ CH ₂ CH ₂	h8	
4-25	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	h1	
4-26	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	h2	
4-27	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	h3	
4-28	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	h4	
4-29	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	h5	
4-30	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	h6	
4-31	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	h7	
4-32	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	h8	

【0150】

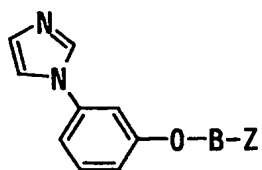
【表 5】



化合物番号	B	Z	物理恒数 [] 融点℃ n _D 屈折率
5-1	CH ₂	h1	[129-131]
5-2	CH ₂	h2	
5-3	CH ₂	h3	
5-4	CH ₂	h4	
5-5	CH ₂	h5	
5-6	CH ₂	h6	
5-7	CH ₂	h7	
5-8	CH ₂	h8	
5-9	CH ₂ CH ₂	h1	
5-10	CH ₂ CH ₂	h2	
5-11	CH ₂ CH ₂	h3	
5-12	CH ₂ CH ₂	h4	
5-13	CH ₂ CH ₂	h5	
5-14	CH ₂ CH ₂	h6	
5-15	CH ₂ CH ₂	h7	
5-16	CH ₂ CH ₂	h8	
5-17	CH ₂ CH ₂ CH ₂	h1	
5-18	CH ₂ CH ₂ CH ₂	h2	
5-19	CH ₂ CH ₂ CH ₂	h3	
5-20	CH ₂ CH ₂ CH ₂	h4	
5-21	CH ₂ CH ₂ CH ₂	h5	
5-22	CH ₂ CH ₂ CH ₂	h6	
5-23	CH ₂ CH ₂ CH ₂	h7	
5-24	CH ₂ CH ₂ CH ₂	h8	
5-25	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	h1	
5-26	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	h2	
5-27	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	h3	
5-28	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	h4	
5-29	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	h5	
5-30	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	h6	
5-31	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	h7	
5-32	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	h8	

【0151】

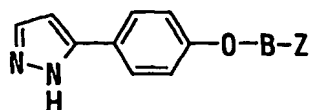
【表 6】



化合物番号	B	Z	物理恒数 [] 融点℃ n _D 屈折率
6-1	CH ₂	h1	
6-2	CH ₂	h2	
6-3	CH ₂	h3	
6-4	CH ₂	h4	
6-5	CH ₂	h5	
6-6	CH ₂	h6	
6-7	CH ₂	h7	
6-8	CH ₂	h8	
6-9	CH ₂ CH ₂	h1	
6-10	CH ₂ CH ₂	h2	
6-11	CH ₂ CH ₂	h3	
6-12	CH ₂ CH ₂	h4	
6-13	CH ₂ CH ₂	h5	
6-14	CH ₂ CH ₂	h6	
6-15	CH ₂ CH ₂	h7	
6-16	CH ₂ CH ₂	h8	
6-17	CH ₂ CH ₂ CH ₂	h1	
6-18	CH ₂ CH ₂ CH ₂	h2	
6-19	CH ₂ CH ₂ CH ₂	h3	
6-20	CH ₂ CH ₂ CH ₂	h4	
6-21	CH ₂ CH ₂ CH ₂	h5	
6-22	CH ₂ CH ₂ CH ₂	h6	
6-23	CH ₂ CH ₂ CH ₂	h7	
6-24	CH ₂ CH ₂ CH ₂	h8	
6-25	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	h1	
6-26	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	h2	
6-27	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	h3	
6-28	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	h4	
6-29	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	h5	
6-30	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	h6	
6-31	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	h7	
6-32	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	h8	

【0152】

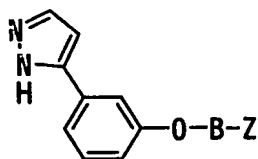
【表 7】



化合物番号	B	Z	物理恒数 [] 融点℃ n _D 屈折率
7-1	CH ₂	h1	
7-2	CH ₂	h2	
7-3	CH ₂	h3	
7-4	CH ₂	h4	
7-5	CH ₂	h5	
7-6	CH ₂	h6	
7-7	CH ₂	h7	
7-8	CH ₂	h8	
7-9	CH ₂ CH ₂	h1	
7-10	CH ₂ CH ₂	h2	
7-11	CH ₂ CH ₂	h3	
7-12	CH ₂ CH ₂	h4	
7-13	CH ₂ CH ₂	h5	
7-14	CH ₂ CH ₂	h6	
7-15	CH ₂ CH ₂	h7	
7-16	CH ₂ CH ₂	h8	
7-17	CH ₂ CH ₂ CH ₂	h1	
7-18	CH ₂ CH ₂ CH ₂	h2	
7-19	CH ₂ CH ₂ CH ₂	h3	
7-20	CH ₂ CH ₂ CH ₂	h4	
7-21	CH ₂ CH ₂ CH ₂	h5	
7-22	CH ₂ CH ₂ CH ₂	h6	
7-23	CH ₂ CH ₂ CH ₂	h7	
7-24	CH ₂ CH ₂ CH ₂	h8	
7-25	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	h1	
7-26	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	h2	
7-27	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	h3	
7-28	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	h4	
7-29	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	h5	
7-30	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	h6	
7-31	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	h7	
7-32	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	h8	

【0153】

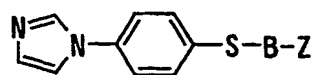
【表 8】



化合物番号	B	Z	物理恒数 [] 融点℃ n _D 屈折率
8-1	CH ₂	h1	
8-2	CH ₂	h2	
8-3	CH ₂	h3	
8-4	CH ₂	h4	
8-5	CH ₂	h5	
8-6	CH ₂	h6	
8-7	CH ₂	h7	
8-8	CH ₂	h8	
8-9	CH ₂ CH ₂	h1	
8-10	CH ₂ CH ₂	h2	
8-11	CH ₂ CH ₂	h3	
8-12	CH ₂ CH ₂	h4	
8-13	CH ₂ CH ₂	h5	
8-14	CH ₂ CH ₂	h6	
8-15	CH ₂ CH ₂	h7	
8-16	CH ₂ CH ₂	h8	
8-17	CH ₂ CH ₂ CH ₂	h1	
8-18	CH ₂ CH ₂ CH ₂	h2	
8-19	CH ₂ CH ₂ CH ₂	h3	
8-20	CH ₂ CH ₂ CH ₂	h4	
8-21	CH ₂ CH ₂ CH ₂	h5	
8-22	CH ₂ CH ₂ CH ₂	h6	
8-23	CH ₂ CH ₂ CH ₂	h7	
8-24	CH ₂ CH ₂ CH ₂	h8	
8-25	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	h1	
8-26	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	h2	
8-27	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	h3	
8-28	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	h4	
8-29	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	h5	
8-30	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	h6	
8-31	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	h7	
8-32	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	h8	

【0154】

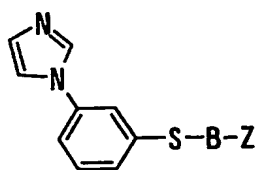
【表 9】



化合物番号	B	Z	物理恒数 [] 融点℃ n _D 屈折率
9-1	CH ₂	h1	amorphou&NMR
9-2	CH ₂	h2	
9-3	CH ₂	h3	
9-4	CH ₂	h4	
9-5	CH ₂	h5	
9-6	CH ₂	h6	
9-7	CH ₂	h7	
9-8	CH ₂	h8	
9-9	CH ₂ CH ₂	h1	
9-10	CH ₂ CH ₂	h2	
9-11	CH ₂ CH ₂	h3	
9-12	CH ₂ CH ₂	h4	
9-13	CH ₂ CH ₂	h5	
9-14	CH ₂ CH ₂	h6	
9-15	CH ₂ CH ₂	h7	
9-16	CH ₂ CH ₂	h8	
9-17	CH ₂ CH ₂ CH ₂	h1	
9-18	CH ₂ CH ₂ CH ₂	h2	
9-19	CH ₂ CH ₂ CH ₂	h3	
9-20	CH ₂ CH ₂ CH ₂	h4	
9-21	CH ₂ CH ₂ CH ₂	h5	
9-22	CH ₂ CH ₂ CH ₂	h6	
9-23	CH ₂ CH ₂ CH ₂	h7	
9-24	CH ₂ CH ₂ CH ₂	h8	
9-25	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	h1	
9-26	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	h2	
9-27	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	h3	
9-28	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	h4	
9-29	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	h5	
9-30	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	h6	
9-31	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	h7	
9-32	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	h8	

【0155】

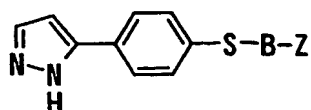
【表 10】



化合物番号	B	Z	物理恒数 [] 融点℃ n _D 屈折率
10-1	CH ₂	h1	
10-2	CH ₂	h2	
10-3	CH ₂	h3	
10-4	CH ₂	h4	
10-5	CH ₂	h5	
10-6	CH ₂	h6	
10-7	CH ₂	h7	
10-8	CH ₂	h8	
10-9	CH ₂ CH ₂	h1	
10-10	CH ₂ CH ₂	h2	
10-11	CH ₂ CH ₂	h3	
10-12	CH ₂ CH ₂	h4	
10-13	CH ₂ CH ₂	h5	
10-14	CH ₂ CH ₂	h6	
10-15	CH ₂ CH ₂	h7	
10-16	CH ₂ CH ₂	h8	
10-17	CH ₂ CH ₂ CH ₂	h1	
10-18	CH ₂ CH ₂ CH ₂	h2	
10-19	CH ₂ CH ₂ CH ₂	h3	
10-20	CH ₂ CH ₂ CH ₂	h4	
10-21	CH ₂ CH ₂ CH ₂	h5	
10-22	CH ₂ CH ₂ CH ₂	h6	
10-23	CH ₂ CH ₂ CH ₂	h7	
10-24	CH ₂ CH ₂ CH ₂	h8	
10-25	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	h1	
10-26	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	h2	
10-27	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	h3	
10-28	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	h4	
10-29	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	h5	
10-30	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	h6	
10-31	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	h7	
10-32	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	h8	

【0156】

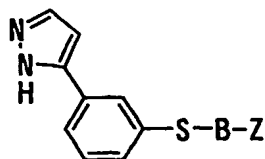
【表 11】



化合物番号	B	Z	物理恒数 [] 融点℃ n _D 屈折率
11-1	CH ₂	h1	
11-2	CH ₂	h2	
11-3	CH ₂	h3	
11-4	CH ₂	h4	
11-5	CH ₂	h5	
11-6	CH ₂	h6	
11-7	CH ₂	h7	
11-8	CH ₂	h8	
11-9	CH ₂ CH ₂	h1	
11-10	CH ₂ CH ₂	h2	
11-11	CH ₂ CH ₂	h3	
11-12	CH ₂ CH ₂	h4	
11-13	CH ₂ CH ₂	h5	
11-14	CH ₂ CH ₂	h6	
11-15	CH ₂ CH ₂	h7	
11-16	CH ₂ CH ₂	h8	
11-17	CH ₂ CH ₂ CH ₂	h1	
11-18	CH ₂ CH ₂ CH ₂	h2	
11-19	CH ₂ CH ₂ CH ₂	h3	
11-20	CH ₂ CH ₂ CH ₂	h4	
11-21	CH ₂ CH ₂ CH ₂	h5	
11-22	CH ₂ CH ₂ CH ₂	h6	
11-23	CH ₂ CH ₂ CH ₂	h7	
11-24	CH ₂ CH ₂ CH ₂	h8	
11-25	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	h1	
11-26	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	h2	
11-27	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	h3	
11-28	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	h4	
11-29	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	h5	
11-30	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	h6	
11-31	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	h7	
11-32	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	h8	

【0157】

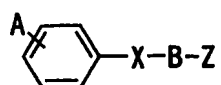
【表 12】



化合物番号	B	Z	物理恒数 [] 融点℃ n _D 屈折率
12-1	CH ₂	h1	
12-2	CH ₂	h2	
12-3	CH ₂	h3	
12-4	CH ₂	h4	
12-5	CH ₂	h5	
12-6	CH ₂	h6	
12-7	CH ₂	h7	
12-8	CH ₂	h8	
12-9	CH ₂ CH ₂	h1	
12-10	CH ₂ CH ₂	h2	
12-11	CH ₂ CH ₂	h3	
12-12	CH ₂ CH ₂	h4	
12-13	CH ₂ CH ₂	h5	
12-14	CH ₂ CH ₂	h6	
12-15	CH ₂ CH ₂	h7	
12-16	CH ₂ CH ₂	h8	
12-17	CH ₂ CH ₂ CH ₂	h1	
12-18	CH ₂ CH ₂ CH ₂	h2	
12-19	CH ₂ CH ₂ CH ₂	h3	
12-20	CH ₂ CH ₂ CH ₂	h4	
12-21	CH ₂ CH ₂ CH ₂	h5	
12-22	CH ₂ CH ₂ CH ₂	h6	
12-23	CH ₂ CH ₂ CH ₂	h7	
12-24	CH ₂ CH ₂ CH ₂	h8	
12-25	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	h1	
12-26	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	h2	
12-27	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	h3	
12-28	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	h4	
12-29	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	h5	
12-30	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	h6	
12-31	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	h7	
12-32	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	h8	

【0158】

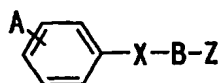
【表 13】



化合物番号	A	X-B	Z	物理恒数 [] 融点℃ n _D 屈折率
13-1	4-a4	NHCH ₂	h1	[73-76]
13-2	4-a4	NHCH ₂	h2	
13-3	4-a4	NHCH ₂	h3	
13-4	4-a4	NHCH ₂	h4	
13-5	4-a4	NHCH ₂	h5	
13-6	4-a4	NHCH ₂	h6	
13-7	4-a4	NHCH ₂	h7	
13-8	4-a4	NHCH ₂	h8	
13-9	4-a5	NHCH ₂	h1	
13-10	4-a5	NHCH ₂	h2	
13-11	4-a5	NHCH ₂	h3	
13-12	4-a5	NHCH ₂	h4	
13-13	4-a5	NHCH ₂	h5	
13-14	4-a5	NHCH ₂	h6	
13-15	4-a5	NHCH ₂	h7	
13-16	4-a5	NHCH ₂	h8	
13-17	3-a4	NHCH ₂	h1	
13-18	3-a4	NHCH ₂	h2	
13-19	3-a4	NHCH ₂	h3	
13-20	3-a4	NHCH ₂	h4	
13-21	3-a4	NHCH ₂	h5	
13-22	3-a4	NHCH ₂	h6	
13-23	3-a4	NHCH ₂	h7	
13-24	3-a4	NHCH ₂	h8	
13-25	3-a5	NHCH ₂	h1	
13-26	3-a5	NHCH ₂	h2	
13-27	3-a5	NHCH ₂	h3	
13-28	3-a5	NHCH ₂	h4	
13-29	3-a5	NHCH ₂	h5	
13-30	3-a5	NHCH ₂	h6	
13-31	3-a5	NHCH ₂	h7	
13-32	3-a5	NHCH ₂	h8	

【0159】

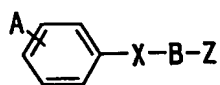
【表 14】



化合物番号	A	X-B	Z	物理恒数 [] 融点℃ n _D 屈折率
14-1	4-a4	OCH ₂	h1	
14-2	4-a4	OCH ₂	h2	
14-3	4-a4	OCH ₂	h3	
14-4	4-a4	OCH ₂	h4	
14-5	4-a4	OCH ₂	h5	
14-6	4-a4	OCH ₂	h6	
14-7	4-a4	OCH ₂	h7	
14-8	4-a4	OCH ₂	h8	
14-9	4-a5	OCH ₂	h1	
14-10	4-a5	OCH ₂	h2	
14-11	4-a5	OCH ₂	h3	
14-12	4-a5	OCH ₂	h4	
14-13	4-a5	OCH ₂	h5	
14-14	4-a5	OCH ₂	h6	
14-15	4-a5	OCH ₂	h7	
14-16	4-a5	OCH ₂	h8	
14-17	3-a4	OCH ₂	h1	
14-18	3-a4	OCH ₂	h2	
14-19	3-a4	OCH ₂	h3	
14-20	3-a4	OCH ₂	h4	
14-21	3-a4	OCH ₂	h5	
14-22	3-a4	OCH ₂	h6	
14-23	3-a4	OCH ₂	h7	
14-24	3-a4	OCH ₂	h8	
14-25	3-a5	OCH ₂	h1	
14-26	3-a5	OCH ₂	h2	
14-27	3-a5	OCH ₂	h3	
14-28	3-a5	OCH ₂	h4	
14-29	3-a5	OCH ₂	h5	
14-30	3-a5	OCH ₂	h6	
14-31	3-a5	OCH ₂	h7	
14-32	3-a5	OCH ₂	h8	

【0160】

【表 15】



化合物番号	A	X-B	Z	物理恒数 [] 融点℃ n _D 屈折率
15-1	4-a4	SCH ₂	h1	
15-2	4-a4	SCH ₂	h2	
15-3	4-a4	SCH ₂	h3	
15-4	4-a4	SCH ₂	h4	
15-5	4-a4	SCH ₂	h5	
15-6	4-a4	SCH ₂	h6	
15-7	4-a4	SCH ₂	h7	
15-8	4-a4	SCH ₂	h8	
15-9	4-a5	SCH ₂	h1	
15-10	4-a5	SCH ₂	h2	
15-11	4-a5	SCH ₂	h3	
15-12	4-a5	SCH ₂	h4	
15-13	4-a5	SCH ₂	h5	
15-14	4-a5	SCH ₂	h6	
15-15	4-a5	SCH ₂	h7	
15-16	4-a5	SCH ₂	h8	
15-17	3-a4	SCH ₂	h1	
15-18	3-a4	SCH ₂	h2	
15-19	3-a4	SCH ₂	h3	
15-20	3-a4	SCH ₂	h4	
15-21	3-a4	SCH ₂	h5	
15-22	3-a4	SCH ₂	h6	
15-23	3-a4	SCH ₂	h7	
15-24	3-a4	SCH ₂	h8	
15-25	3-a5	SCH ₂	h1	
15-26	3-a5	SCH ₂	h2	
15-27	3-a5	SCH ₂	h3	
15-28	3-a5	SCH ₂	h4	
15-29	3-a5	SCH ₂	h5	
15-30	3-a5	SCH ₂	h6	
15-31	3-a5	SCH ₂	h7	
15-32	3-a5	SCH ₂	h8	

【0161】

フェニル基への置換位置を合わせて示した。

【0162】

¹H-NMRデータ (重クロロ溶媒、内部標準TMS)

単位はδ、なお括弧内の数値はプロトン比を表し、記号はs:シングレット、d:ダブルット、t:トリプレット、q:カルテット、m:マルチプレット、br:ブロード、br

s: ブロードシングレットを表す。

【0163】

【表16】

NMR データ

化合物番号	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm)
1-4	1.3 (s, 3H), 1.8 (m, 1H), 2.0 (m, 1H), 2.1 (s, 6H), 2.15 (s, 3H), 2.7 (t, 2H), 3.3 (d, 2H), 4.2 (t, 1H), 4.7 (br, 1H), 6.7 (d, 2H), 7.2 (m, 4H), 7.7 (s, 1H)
1-22	1.4 (s, 3H), 1.4-1.8 (m, 10H), 2.0 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.1 (s, 3H), 2.3 (s, 3H), 2.8 (d, 1H), 3.0 (d, 1H), 3.1 (t, 2H), 3.8 (br, 1H), 6.6 (d, 2H), 7.2 (m, 4H), 7.7 (s, 1H)
3-6	1.5 (s, 3H), 1.9 (s, 3H), 2.0 (s, 3H), 2.1 (s, 3H), 2.3 (s, 3H), 3.3 (s, 2H), 4.0 (br, 1H), 6.4 (d, 1H), 6.7 (d, 2H), 7.5 (d, 2H), 7.55 (d, 1H)
9-1	1.6 (s, 3H), 2.0 (s, 3H), 2.0 (s, 3H), 2.1 (s, 3H), 2.5 (br, 2H), 3.0 (d, 1H), 3.2 (d, 1H), 3.3 (s, 2H), 7.2 (s, 1H), 7.3 (d, 2H), 7.3 (s, 1H), 7.4 (d, 2H), 7.8 (s, 1H)

【0164】

次に、本発明のフェニルアゾール誘導体を含む製剤の製造例を示す。

【0165】

製剤実施例 1: 経口剤 (有効成分 10 mg 錠)

本発明フェニルアゾール誘導体	10 mg
乳糖	81.4 mg
コンスターチ	20 mg
ヒドロキシプロピルセルロース	4 mg
カルボキシメチルセルロースカルシウム	4 mg
ステアリン酸マグネシウム	0.6 mg

合計

120 mg

【0166】

上記のような組成となるように、本発明化合物の 50 g、乳糖 407 g 及びコンスターチ 100 g を、流動造粒コーティング装置 (大川原製作所 (株) 製) を使用して、均一に混合した。これに、10% ヒドロキシプロピルセルロース水溶液 200 g を噴霧して造粒した。乾燥後、20 メッシュの篩を通し、これに、カルボキシメチルセルロースカルシウム 20 g、ステアリン酸マグネシウム 3 g を加え、ロータリー打錠機 (畑鉄工所 (株) 製) で 7 mm × 8.4 R の臼杵を使用して、一錠当たり 120 mg の錠剤を得た。

【0167】

次に、本発明のフェニルアゾール誘導体の薬理活性を各種試験例により示す。

薬理試験例 1: *In vitro* 抗過酸化脂質作用

Malvy らの方法 (Malvy, c., et al., バイオケミカル・アンド・バイオフィジカル・リサーチ・コミュニケーションズ (Biochemical and Biophysical Research Communications), 1980 年、第 95 巻、P. 734-737) に準じて、ラット脳ホモジネートでの過酸化脂質活性を測定した。即ち、ラット脳を摘出し、氷冷下、脳に 5 倍量の

リン酸緩衝-生理食塩水溶液（以下PBSと略記する、pH7.4）を加え、フッ素樹脂製ホモジナイザーでホモジナイズし、10,000gで20分間遠心分離し、上清の脳ホモジネートを調製した。調製した脳ホモジネートに500μMシステイン及び5μM硫酸第一鉄及び100mM KClを加え、37℃で30分間インキュベートし、過酸化脂質の分解で生じたマロンジアルデヒドをチオバルビツール酸法で測定した。本発明のフェニルアゾール誘導体の50%阻害濃度（以下IC₅₀と略記する）を求めた。結果を第17表に示す。

【0168】

【表17】

化合物番号	In vitro 抗過酸化脂質作用 50%阻害濃度 (IC ₅₀ μM)
1-1	0.35
2-1	0.47
3-1	0.42
3-2	0.21
5-1	0.43
13-9	0.40
対照-1	0.23
対照-2	0.23

【0169】

薬理試験例2: Ex vivo 抗過酸化脂質作用

本発明のフェニルアゾール誘導体の組織移行性は、ex vivo 抗過酸化脂質作用を測定することにより評価した。生理食塩水溶液或いは1%ポリエチレン硬化ヒマシ油（日光ケミカルズ社製 NIKKOL HCO-60）生理食塩水溶液に溶解或いは懸濁した試験化合物を、一群3匹のSD系雄性ラット（6週齢）（日光SLC株式会社より入手）に100mg/kgの割合で腹腔内投与した。投与30分後に頸動脈を切断して放血死させ、脳、心臓、腎臓を摘出した。薬理試験例1に記載した方法で、各組織ホモジネートの過酸化脂質活性を測定した。本発明のフェニルアゾール誘導体の各組織における阻害率は対照群（生理食塩水投与群）と試験化合物投与群の過酸化脂質生成量から求めた。結果を第18表に示す。

【0170】

【表18】

化合物番号	Ex vivo 抗過酸化脂質作用 阻害率 (%)		
	脳	心臓	腎臓
1-1	96	88	91
2-1	97	81	86
3-1	96	88	88
3-2	95	83	91
5-1	95	95	91
13-9	99	86	92
対照-1	68	59	75
対照-2	45	57	84

【0171】

薬理試験例 3: *In vivo* 抗酸化作用

ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー (J. Med. Chme.)、1997年、第40巻、P. 559-573 記載の方法に準じて、*in vitro* 抗酸化作用は塩化第一鉄のマウス脊髄くも膜下腔内投与による異常行動や死亡率の抑制効果から評価した。S1c: ICR系雄性マウス(5週)(日光SLC株式会社より入手)、一群3~7匹を用い、50mM塩化第一鉄の生理食塩水溶液をマウスの第5-第6腰椎間より脊柱管に5 μ l投与した。症状観察は、塩化第一鉄投与20分から60分を行い、第19表に示す症状から60分後のスコアを求めた。試験化合物は生理食塩水溶液或いは1%ポリエチレン硬化ヒマシ油(日光ケミカルズ社製 NIKKOL HCO-60)生理食塩水溶液に溶解或いは懸濁し、塩化第一鉄投与30分前に腹腔内或いは経口投与した。本発明化合物の50%阻害用量(以下ID₅₀と略記する)は対照群(生理食塩水投与群)のスコアと試験化合物投与群のスコアから求めた。結果を第20表に示す。

【0172】

【表19】

スコア	症状
0	正常
1	下腹部または後躯端を頻繁に噛む
2	以下の変化が少なくとも1つ認められる 回転しつつ後躯を頻繁に噛む 外部刺激に対する過敏反応および攻撃反応 振戦
3	間代性痙攣
4	強直性痙攣または後躯麻痺
5	死亡

【0173】

【表20】

化合物番号	In vivo 抗酸化作用 50%阻害用量 (ID ₅₀ mg/kg)	
	腹腔内投与	経口投与
1-1	4.5	11
2-1	12	13
3-1	16	17
3-2	6.2	19
5-1	4.1	7.4
13-9	15	14
対照-1	>30	>30
対照-2	20	53

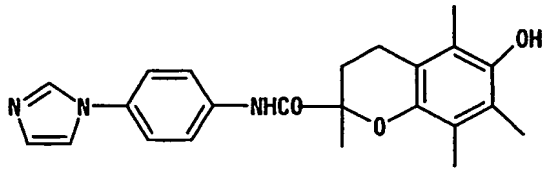
【0174】

対照として国際公開第00/006550号に記載された化合物を用いた。

対照-1

【0175】

【化 49】

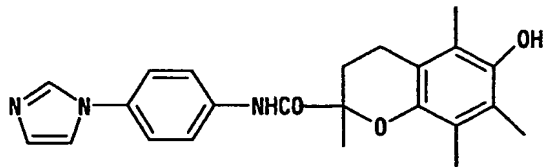


【0176】

対照-2

【0177】

【化 50】



【書類名】要約書

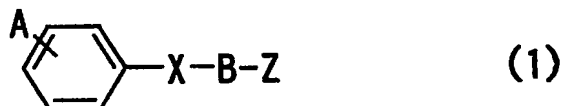
【要約】

【課題】 動脈硬化症をはじめ心筋梗塞、脳卒中などの虚血性臓器障害の治療あるいは酸化細胞障害による疾患の治療に有効な抗酸化薬を提供することである。

【解決手段】 式(1) [式中、Xは酸素原子、式： SO_m (式中mは0、1または2の整数を表す。) または式： $N-R_1$ (式中 R_1 は、水素原子または置換されてもよい C_{1-6} アルキル基を表す。) を表し、Aは、特定の置換基を有するイミダゾリル基またはピラゾリル基を表し、Bは、特定の置換基を有していてもよい炭素鎖を表し、Zは、置換されたクロマン-2-イル基、2,3-ジヒドロベンゾフラン-2-イル基、チオクロマン-2-イル基、2,3-ジヒドロベンゾチオフェン-2-イル基または1,3-ベンゾキサチオール-2-イル基を表す。] で表されるフェニルアゾール誘導体またはその薬学的に許容される塩である。

【選択図】

【化1】



認定・付加情報

特許出願の番号 特願 2003-285421
受付番号 50301284213
書類名 特許願
担当官 第五担当上席 0094
作成日 平成15年 8月 4日

<認定情報・付加情報>

【特許出願人】

【識別番号】 000004307
【住所又は居所】 東京都千代田区大手町2丁目2番1号
【氏名又は名称】 日本曹達株式会社

【代理人】

申請人

【識別番号】 100107984
【住所又は居所】 東京都港区赤坂二丁目8番5号 若林ビル3階
廣田特許事務所
【氏名又は名称】 廣田 雅紀

【選任した代理人】

【識別番号】 100102255
【住所又は居所】 東京都港区赤坂二丁目8番5号 若林ビル3階
廣田特許事務所
【氏名又は名称】 小澤 誠次

【選任した代理人】

【識別番号】 100118957
【住所又は居所】 東京都港区赤坂二丁目8番5号 若林ビル3階
廣田特許事務所
【氏名又は名称】 岡 晴子

【選任した代理人】

【識別番号】 100123168
【住所又は居所】 東京都港区赤坂2丁目8番5号 若林ビル3階
廣田特許事務所
【氏名又は名称】 大▲高▼ とし子

【選任した代理人】

【識別番号】 100120086
【住所又は居所】 東京都港区赤坂2丁目8番5号 若林ビル3階
廣田特許事務所
【氏名又は名称】 ▲高▼津 一也



特願 2003-285421

出願人履歴情報

識別番号

[000004307]

1. 変更年月日

1990年 8月22日

[変更理由]

新規登録

住所

東京都千代田区大手町2丁目2番1号

氏名

日本曹達株式会社